

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Stanovení lisovatelnosti ibuprofenu

Evaluation of compressibility of ibuprofen

Vedoucí diplomové práce: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2014

Barbora Kolarczyková

Poděkování

V úvodu bych chtěla poděkovat panu Doc. RNDr. Milanu Řehulovi za odborné vedení, všestrannou pomoc a ochotu při vypracování diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Pavlovi Ondrejčekomu a paní Lence Svobodové za pomoc při realizaci mé práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 15. 5. 2014

Barbora KOLARCZYKOVÁ

Zadání práce

Na katedře farmaceutické technologie se nyní řeší problematika lisovatelnosti materiálů. Lisovatelnost látek je možné hodnotit z hlediska vlastností jednotlivých obsahových látek a výsledných tablet.

Můžeme sledovat případnou změnu krystalické struktury či rozklad jednotlivých látek působením různých lisovacích sil.

Studium lisovatelnosti léčivých látek nám pomáhá k lepšímu hodnocení stability látek a tím i účinnosti celé lékové formy.

V této práci se sleduje lisovatelnost léčivé látky, konkrétně ibuprofenu, a to několika různými metodami. Hodnotí se jeho stabilita a možné změny léčivé látky v průběhu lisovacího procesu.

Abstrakt

Cílem této diplomové práce je zjistit, zdali během lisovacího procesu nedochází k rozkladu a ke změně krystalové modifikace ibuprofenu. Za tímto účelem je provedeno hodnocení ibuprofenu pomocí rovnice lisování, hodnocení testem stresové relaxace, hodnocení ze záznamu síla-dráha a hodnocení pomocí metody diferenciální skanovací kalorimetrie.

Rovnice lisování, vyvinutá na katedře farmaceutické technologie, charakterizuje lisovací proces parametry tří fází: fáze předlisování, fáze elastické a plastické deformace. Test stresové relaxace byl prováděn při lisovací síle 5, 10 a 15 kN.

Při hodnocení záznamu síla-dráha byla zkoumána fáze komprese a relaxace tablety z energetického hlediska při lisovací síle 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 kN.

Tyto tablety byly také hodnoceny metodou diferenciální skanovací kalorimetrie.

Z výsledků získaných měření vyplývají dva základní závěry: během lisovacího procesu nedochází k rozkladu nebo ke změně krystalické formy ibuprofenu a zároveň byla zjištěna nízká plasticita léčivé látky (při lisovací síle 15kN je plasticita pouze 47 %).

Abstract

The aim of this study is to determine whether dissociation and a change of crystal modification of ibuprofen do not arise during the compression process. For this purpose an evaluation by means of equation of compression, evaluation by stress relaxation, evaluation by force-distance diagram and evaluation by differential scanning calorimetry is accomplished.

The equation of compression developed by department of pharmaceutical technology describes the process of compression by parameters of three phases: phase before compression, phase elastic and plastic deformation. The test of stress relaxation was performed at compression force of 5, 10 and 15 kN.

During the evaluation of a force-distance record phase of compression and relaxation of tablet was examined from energetic point of view at compression force of 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 kN.

These tablets were also evaluated by means of differential scanning calorimetry.

Two basic conclusions arise out of the measured results: during the compression process dissociation or modification of crystal form of ibuprofen and simultaneously low plasticity of medicinal substance was found out (at compression force of 15kN plasticity was only 47 %).

Obsah

1. Úvod	9
2. Teoretická část	11
2.1 Ibuprofen.....	12
2.1.1 Syntéza ibuprofenu	12
2.1.2 Stabilita a rozklad ibuprofenu	15
2.1.3 Lékové formy s ibuprofenem	16
2.1.4 Farmakologické účinky ibuprofenu	19
2.2 Diferenciální skanovací kalorimetrie.....	21
2.2.1 Charakterizace metody DSC.....	21
2.2.2 Hodnocení ibuprofenu metodou DSC.....	24
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	27
3.1 Použité suroviny.....	28
3.2 Použité přístroje a zařízení.....	28
3.3 Postup práce	29
3.3.1 Metoda DSC.....	29
3.3.2 Stanovení parametru rovnice lisování	30
3.3.3 Test stresové relaxace	37
3.3.4 Fáze komprese i relaxace tablety	39
3.3.5 Použitá statistická metoda	42
4. Tabulky a grafy.....	43
4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům	44
4.2 Tabulky	46
4.3 Grafy.....	52
5. Protokoly	58
6. Diskuse.....	76
6.1 DSC hodnocení ibuprofenu	77
6.2 Hodnocení ibuprofenu pomocí rovnice lisování	77
6.3 Hodnocení ibuprofenu testem stresové relaxace	78

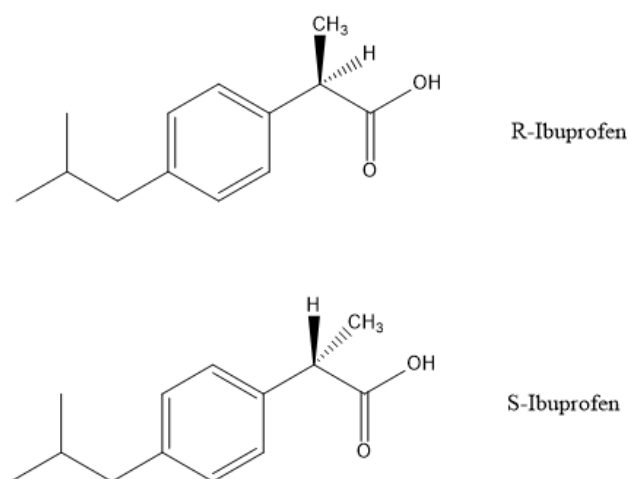
6.4	Hodnocení ibuprofenu ze záznamu SÍLA-DRÁHA.....	78
7.	Závěr.....	80
7.1	Hodnocení ibuprofenu metodou DSC	81
7.2	Hodnocení ibuprofenu pomocí rovnice lisování	81
7.3	Hodnocení ibuprofenu testem stresové relaxace	81
7.4	Hodnocení ibuprofenu ze záznamu SÍLA-DRÁHA.....	81
8.	Použitá literatura.....	82

1. Úvod

Ibuprofen

Ibuprofen patří mezi nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID). Pro látky této skupiny je charakteristický dobrý analgetický, antipyretický a protizánětlivý účinek [1]. V nižších dávkách působí analgeticky, ve vyšších protizánětlivě [2].

Struktura ibuprofenu je zachycena na obrázku 1 [3].



Obrázek 1 – vzorec R a S- ibuprofenu

Ibuprofen se řadí mezi deriváty kyseliny propionové [4]. Jedná se o 2(RS)- 4- (4-isobutylfenyl) propanovovou kyselinu. Je to bílý krystalický prášek nebo bezbarvé krystaly. Ibuprofen je prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v acetonu, v methanolu a v dichlormethanu. Rozpouští se ve zředěných roztocích alkalických hydroxidů a uhličitánů. Teplota tání leží v rozmezí 75°C - 78 °C [3].

2. Teoretická část

2.1 Ibuprofen

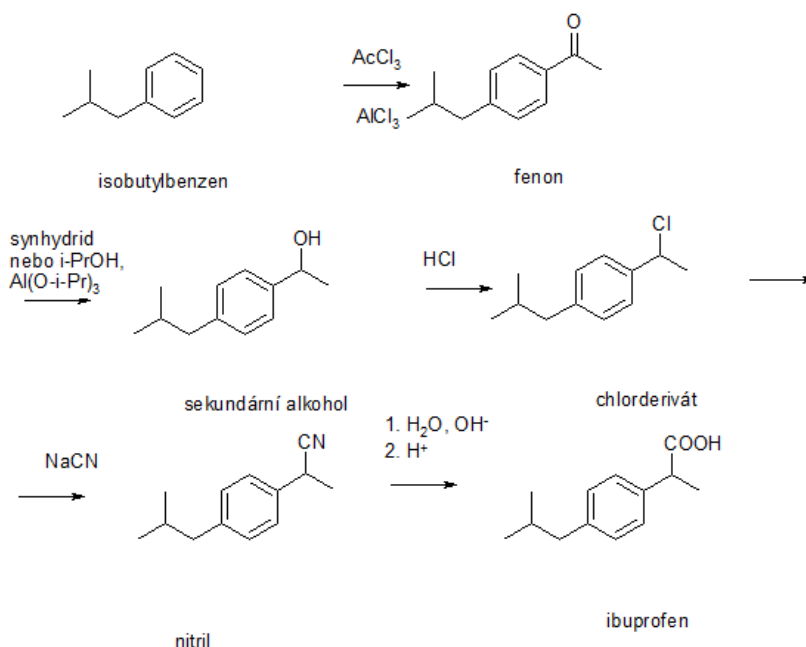
2.1.1 Syntéza ibuprofenu

Existuje mnoho způsobů přípravy ibuprofenu. Výchozí látkou u řady syntéz je isobutylbenzen.

Syntéza 1

Friedelovou-Craftsovou acetylací isobutylbenzenu se získá fenon. Ten se redukuje synhydridem nebo isopropylátem hlinitým (Meerweinova redukce) na sekundární alkohol. V obou případech lze rozklad reakční směsi po redukci provést kyselinou chlorovodíkovou, při čemž prakticky okamžitě zreaguje alkohol na chlorderivát. Poté se provede nukleofilní substituce kyanidovým iontem, čímž vznikne nitril. Jeho alkalickou hydrolyzou a následným okyselením se získá ibuprofen [5].

Syntézu 1 můžeme vidět na obrázku 2 [5].



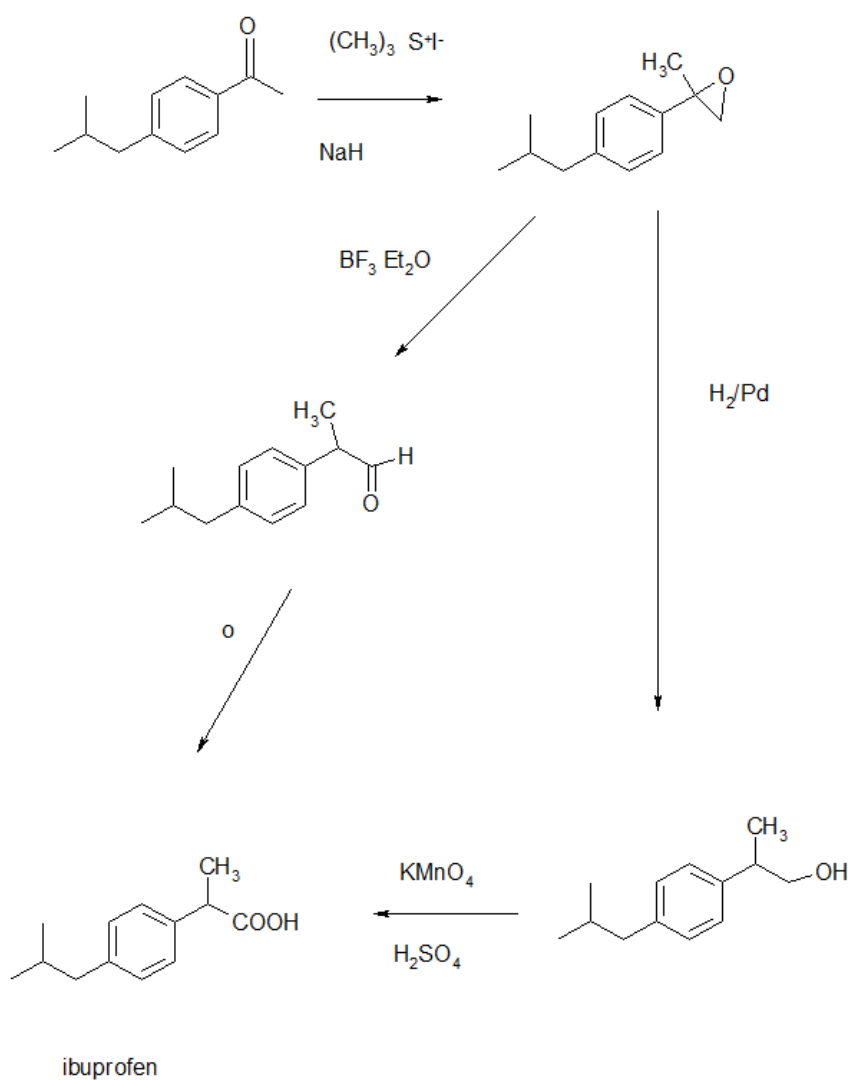
Obrázek 2 – syntéza 1 ibuprofenu

Syntéza 2

Reakcí isobutylacetofenonu se sírou, která vzniká deprotonací z trimethylsulfoniumjodidu, vzniká epoxid.

1. Epoxid může být konvertován na ibuprofen redukcí na alkohol a následnou oxidací.
2. Druhou možností, jak získat ibuprofen z epoxidu, je převést epoxid na aldehyd. Z aldehydu oxidací získáme ibuprofen [6].

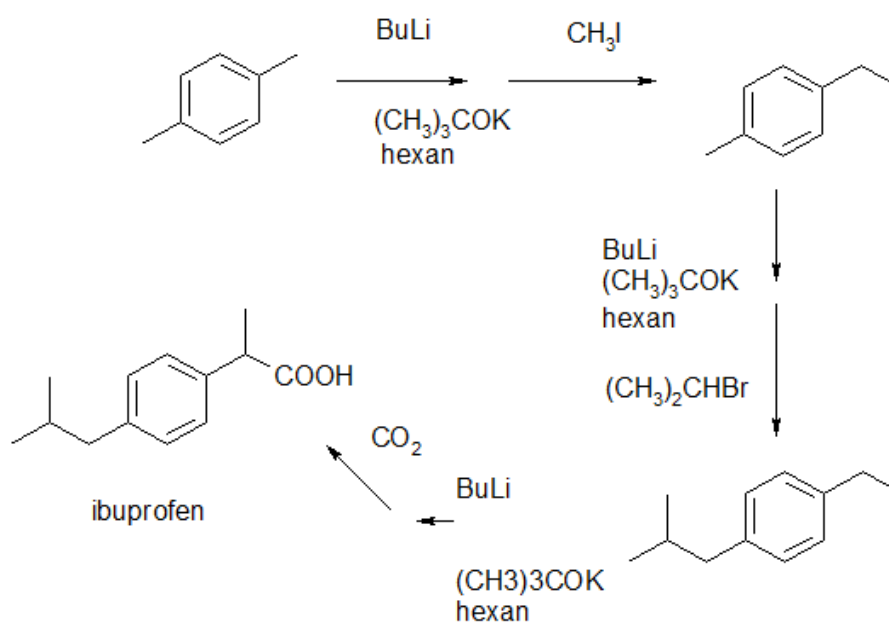
Tento způsob syntézy je zachycen na obrázku 3 [6].



Obrázek 3- syntéza 2 ibuprofenu

Syntéza 3

Při přípravě ibuprofenu se používá směs butyllithia a terc-butyloxydraselného. Tyto anionty slouží jako nukleofily. Použitím této strategie je p-xylen deprotonizován. Následnou reakcí s methyljodidem, isopropyl bromidem a oxidem uhličitým vzniká ibuprofen [7]. Princip je zachycen na obrázku 4 [7].



Obrázek 4 – syntéza 3 ibuprofenu

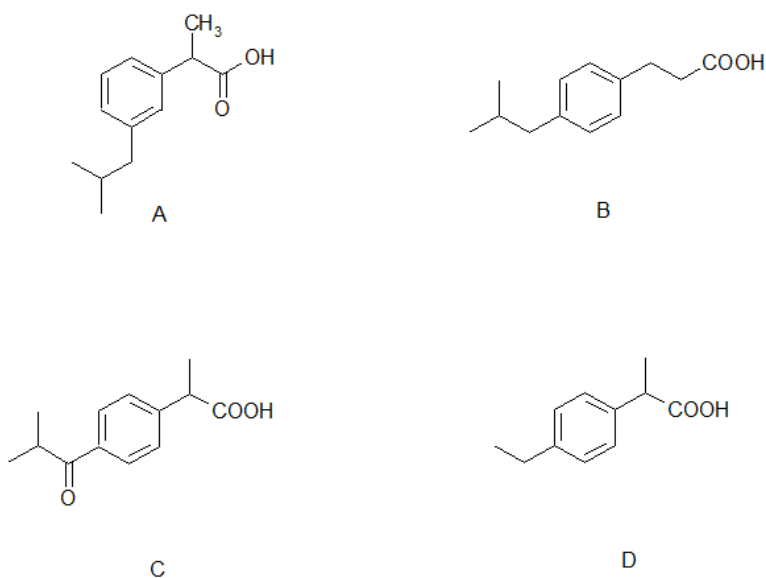
2.1.2 Stabilita a rozklad ibuprofenu

Ibuprofen může obsahovat nečistoty, které narušují stabilitu léčivé látky. Jedná se o přídatné produkty syntézy ibuprofenu či přímo reakční činidla.

Mezi základní nečistoty patří:

- A. kyselina (2RS)- 2-(3-isobutylfenyl)propanová
- B. kyselina 3-(4-isobutylfenyl)propanová
- C. kyselina (2RS)- 2-[4-(2-methylpropanoyl)fenyl]propanová
- D. kyselina (2RS)- 2-(4-ethylfenyl)propanová [8].

Chemické vzorce sloučenin můžeme vidět na obrázku 5 [8].



Obrázek 5 – nečistoty ibuprofenu

Tyto nečistoty urychlují rozkladné procesy ibuprofenu, mění teplotu tání léčivé látky.

Působením stresových faktorů může docházet k postupnému rozkladu ibuprofenu na degradační produkty. Mezi základní stresové faktory řadíme působení kyselých látek, působení zásaditých látek, oxidativní stres, teplotní stres, vlhkost, působení různých forem záření.

Tyto faktory simulují děje, které mohou nastat v jednotlivých lékových formách s ibuprofenem. Jsou dány skladováním, dobou použitelnosti, působením interagujících substancí v lékové formě [9,10].

Nečistoty se stanovují pomocí chromatografických metod (kapalinová a plynová chromatografie) [11].

Stabilitu ibuprofenu lze dále hodnotit na úrovni krystalických modifikací ibuprofenu pomocí metody DSC.

2.1.3 Lékové formy s ibuprofenem

Dle počtu balení, které byly distribuovány v České republice za uplynulý rok 2013, se léčivé přípravky s obsahem Ibuprofenu řadí na druhé místo tabulky hned za Paracetamolem [12].

I) Pevné lékové formy

Ibuprofen je na trhu nabízen ve formě potahovaných tablet, obalovaných tablet, měkkých tobolek obsahujících 200, 400, 600 nebo 800 mg Ibuprofenu, jakož i tablet dispergovatelných v ústech, prášků pro přípravu perorálního roztoku a šumivých granulí.

a) TABLETY

➤ Potahované tablety

Monokomponentní léčivé přípravky:

Mezi obchodované přípravky na českém trhu patří *APO-IBUPROFEN 400MG*, *BRUFEN 400MG a 600MG*, *DOLGIT 800MG*, *IBALGIN 200MG, 400MG a 600MG*, *IBUMAX 200MG, 400MG a 600MG*, *IBUPROFEN 400MG GALMED*, *IBUPROFEN AL 400MG*.

Kombinované léčivé přípravky:

IBALGIN GRIP 200 MG/5 MG - Ibuprofenum 200 mg, Phenylephrini hydrochloridum 5 mg v jedné potahované tabletě

MODAFEN- Ibuprofenum 200 mg, Pseudoephedrini hydrochloridum 30 mg v jedné potahované tabletě.

NUROFEN STOPGRIP - Ibuprofenum 200 mg, Pseudoephedrini hydrochloridum 30 mg v jedné potahované tabletě.

Zvláštním případem jsou pak léčivé přípravky s obsahem ibuprofen-lysinátu neboli lysinové soli ibuprofenu. Můžeme je nalézt v přípravcích *IBALGIN RAPID 400 MG*, *IBUMYL RAPID 400 MG*. Ibuprofen-lysinát zabezpečuje rychlejší nástup účinku, čehož se využívá zejména k tišení bolesti a horečky.

➤ **Obalované tablety**

K přípravkům ve formě obalovaných tablet patří:

NUROFEN 200MG, 400MG

NUROFEN NEO 200MG, *NUROFEN NEO FEMINA 400MG*- tyto dva přípravky obsahují dihydrát sodné soli ibuprofenu, který se po aplikaci vstřebává rychleji a maximální plazmatické koncentrace dosahuje 35 minut po podání. Jejich účinek nastupuje rychleji, čehož se využívá v terapii mírné až střední bolesti, bolesti v období menstruace a migréně.

➤ **Tablety dispergovatelné v ústech**

NUROFEN PRO DĚTI ACTIVE 100MG- tableta se vkládá na jazyk a nechá se volně rozpustit, poté se polkne, nemusí se zapíjet.

b) MĚKKÉ TOBOLKY

Ve formě měkkých tobolek obchodovaných na českém trhu můžeme nalézt přípravky jako *ADVIL RAPID 400MG*, *APO-IBUPROFEN RAPID 400MG SOFT CAPSULES*, *NUROFEN RAPID CAPSULES 200MG a 400MG*. Tobolky obsahují ibuprofen v tekuté

formě v měkkých želatinových tobolkách. Po perorálním podání se absorbuje rychleji (až dvakrát rychleji- T_{max} je 35 minut) než běžné tablety ibuprofenu (T_{max} okolo 90 minut).

c) ŠUMIVÉ GRANULE

BRUFEN 600MG- granulky se před užitím vysypou do sklenice, zalijí se vodou a zamíchají. Po rozpuštění je přípravek určen k užití.

d) PRÁŠEK PRO PŘÍPRAVU PERORÁLNÍHO ROZTOKU

Mezi obchodované přípravky patří *NUROFEN INSTANT 400 MG ROZPUSTNÝ PRÁŠEK*, který obsahuje ibuprofen-lysinát.

II) Tuhé lékové formy

Nurofen pro děti čípky 125 mg

Nurofen pro děti čípky 60 mg

Čípky představují vhodnou lékovou formu pro děti. Doporučují se aplikovat v případech, že podávání léku per os není možné nebo pokud pacient zvrací.

III) Tekuté léčivé přípravky

a) SUSPENZE

IBALGIN BABY 20MG/ML, IBUBERL PRO DĚTI 20MG/ML, NUROFEN PRO DĚTI 20MG/ML, NUROFEN PRO DĚTI JAHODA 20MG/ML

Suspenzní léčivé přípravky s obsahem ibuprofenu jsou určeny pro děti.

b) SIRUPY

Mezi obchodované léčivé přípravky s obsahem ibuprofenu patří *BRUFEN SIRUP 20MG/ML*

Sirupy jsou určeny pro užití dětmi.

IV) Léčivé přípravky určené ke kožnímu podání

Patří zde léčivé přípravky, které se aplikují na kůži, přesněji na postižené místo 3-4krát denně. Nanáší se 4 až 10 cm dlouhý proužek krému, který si pacienti lehce vtírají do kůže. Při silných bolestech je vhodné léčbu doplnit celkovým podáním tablet s obsahem ibuprofenu. Gely i krémy obsahují 5 % ibuprofenu na celé množství přípravku.

a) GEL

DOLGIT GEL, IBALGIN GEL

b) KRÉM

DOLGIT KRÉM

IBALGIN KRÉM

IBALGIN DUO EFFECT - obsahuje dvojkombinaci účinných látek, Ibuprofenum 5 g (5%) a Heparinoidum S (100 m. j./mg) 200 mg v 100 g krému, Heparinoid vykazuje antikoagulační aktivitu a má mírný antiflogistický, antiexsudativní a resorpci podporující účinek [13].

2.1.4 Farmakologické účinky ibuprofenu

Terapeutické užití

Ibuprofen je určen k symptomatické léčbě revmatoidní artritidy a osteoartrózy. Dále k léčbě mírné až středně silné bolesti, dysmenorey a k uzavření ductus arteriosus.

Mechanismus účinku

Ibuprofen se řadí mezi neselektivní nesteroidní antiflogistika. Jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici cyklooxygenázy 1 a cyklooxygenázy 2 a

v následné inhibici biosyntézy prostaglandinů [14]. Zánět je zmírňován snížením uvolňování mediátorů zánětu z granulocytů, bazofilů a žírných buněk. Ibuprofen dále snižuje citlivost cév vůči bradykininu a histaminu, ovlivňuje produkci lymfokinů v T lymfocytech a potlačuje vazodilataci. Tlumí též agregaci krevních destiček [4].

Absorpce, distribuce, metabolismus, eliminace

Ibuprofen se po perorálním podání rychle a dobře vstřebává. Vrcholu plazmatické koncentrace při podání nalačno dosahuje již za 45 minut, při podání s jídlem cca za 1 - 3 hod. Po rektální aplikaci se vstřebává pomaleji, maximální koncentrace v séru je dosaženo za 2 hodiny po aplikaci. Ibuprofen se váže na plazmatické proteiny, ale vazba je reverzibilní. Poměrně rychle je metabolizován v játrech a vylučován močí, hlavně ve formě metabolitů a jejich konjugátů, menší část je vylučována žlučí do stolice. Biologický poločas má asi 2 hodiny. Při sníženém vylučování může dojít ke kumulaci léku v organismu. Exkrece ibuprofenu je ukončena za 24 hodiny po podání poslední dávky. Biologická dostupnost je minimálně alterována přítomností stravy. Ibuprofen prochází placentární bariérou, je vylučován do mateřského mléka v množství menším než 1 µg/ml [4]. Proniká do synoviální tekutiny, antiartritické účinky přetrvávají i po poklesu plazmatické hladiny [14].

Nežádoucí účinky

Předpokládá se, že Ibuprofen je lépe snášen než Aspirin a Indometacin. Je užíván pacienty, u kterých se vyskytla gastrointestinální nesnášenlivost u ostatních léčiv ze skupiny NSAID. Nicméně 5 až 15 % pacientů vykazuje po užití ibuprofenu gastrointestinální nežádoucí účinky (abdominální bolest, nauzea, anorexie, průjemy, gastrické ulcerace, gastrointestinální krvácení, perforace). Riziko infarktu myokardu je u ibuprofenu výrazně menší než u COX-2-selektivních inhibitorů. Mezi méně časté nežádoucí účinky patří trombocytopenie, vyrážky, bolesti hlavy, závratě, rozmazané vidění, zadržování tekutin a otoky. Občasné užití Ibuprofenu v době těhotenství je relativně bezpečné, ačkoliv může dojít ke zpoždění porodu, což může mít vliv na ductus arteriosus. Ibuprofen je minimálně vylučován do mateřského mléka, proto je vhodný u kojících žen [14].

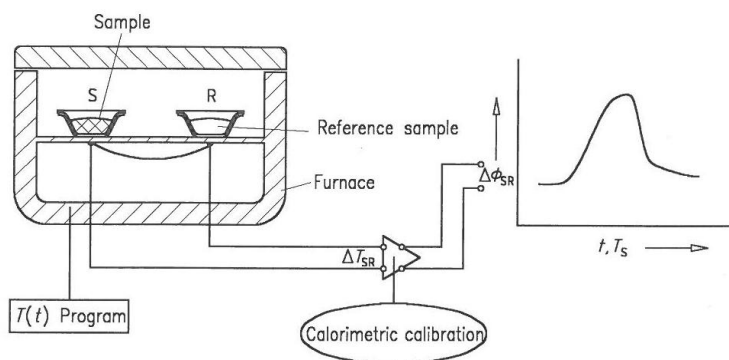
2.2 Diferenciální skanovací kalorimetrie

2.2.1 Charakterizace metody DSC

Diferenciální skanovací kalorimetrie se řadí mezi nejpoužívanější metody termické analýzy. Metoda má uplatnění ve všech vědních oborech, zejména ve farmacii, potravinářství, chemických a analytických vědách. Pomocí termické analýzy můžeme charakterizovat jednotlivé substance, hodnotit jejich stabilitu a čistotu z hlediska polymorfie a skelných přechodů. Můžeme hodnotit možné interakce mezi jednotlivými složkami lékové formy.

Diferenciální skanovací kalorimetrie vzorek lineárně ohřívá nebo ochlazuje a měří rozdíl teplot nebo energii, kterou je nutno dodat, aby vzorek a referenční látka měly stejnou teplotu. Velkou výhodou metody je potřeba pouze malého množství vzorku (3 až 10 mg) a velký rozsah teplot (-150 až 1500°C).

Rozlišujeme dva základní typy přístrojů pro diferenciální skanovací kalorimetrii. DSC s tepelným tokem (heat flux DSC) a DSC s výkonovou kompenzací (power compensation DSC).



Obrázek 6 – princip zařízení pro DSC s tepelným tokem

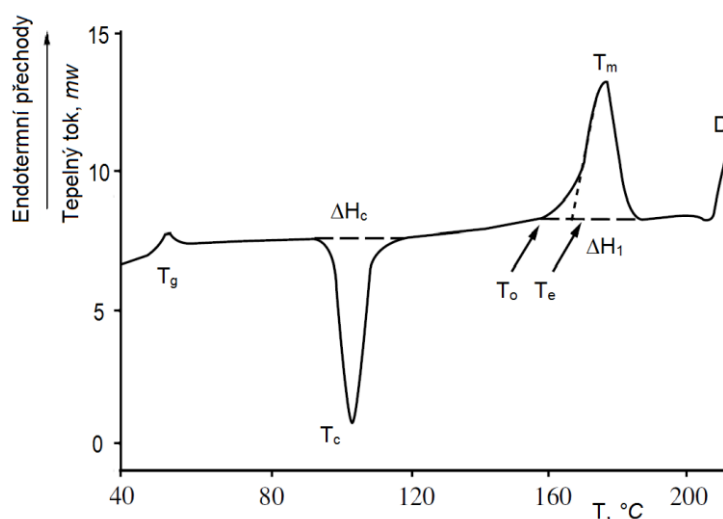
U DSC s tepelným tokem měříme přímo teplotní rozdíl mezi vzorkem a referenční látkou pomocí měření rozdílu termoelektrických napětí jednotlivých termočlánků. Referenční látka i vzorek jsou umístěny na samostatných teplotních čidlech v jedné teplotní cele a jsou spojeny tepelným mostem. Výsledkem je závislost tepelného toku na teplotě.

Princip zařízení pro DSC s tepelným tokem je zobrazen na obrázku 6 [16].

U DSC metody s výkonovou kompenzací je teplota vzorku izotermní s teplotou látky srovnávací. Hodnoty spotřebovaného tepla, které je nutné k udržení izotermních podmínek, se vkládají do závislosti na čase nebo teplotě. Základem přístroje jsou dvě samostatné kalorimetrické cely, jedna pro misku a druhá pro referenční látku [16-18].

Podle způsobu měření a předpokládaných vlastností měřené látky se volí různé druhy misek. Misky se liší tvarem a způsobem uzavírání. Jako reference (referenční látka, referenční miska) se zpravidla vždy používá prázdná miska. Teplota se kalibruje pomocí standardu se známou teplotou tání. Pro teploty 0–300 °C to nejčastěji bývá indium, používá se i cín či olovo. Měření se provádí nejčastěji v dusíkové atmosféře, aby bylo zabráněno reakcím se vzduchem [18].

Grafickým výstupem diferenciální skanovací kalorimetrie jsou kalorimetrické křivky neboli termogramy. Termogram je zachycen na obrázku 7 [18]. Dále na obrázku 8 [18] a 9 [19].



Obrázek 7- DSC záznam sacharosy

Jednotlivé části termogramu:

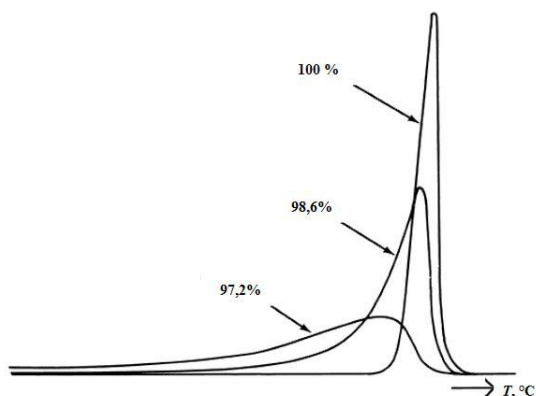
T_g – skelný přechod

T_c – teplota rekrystalizace

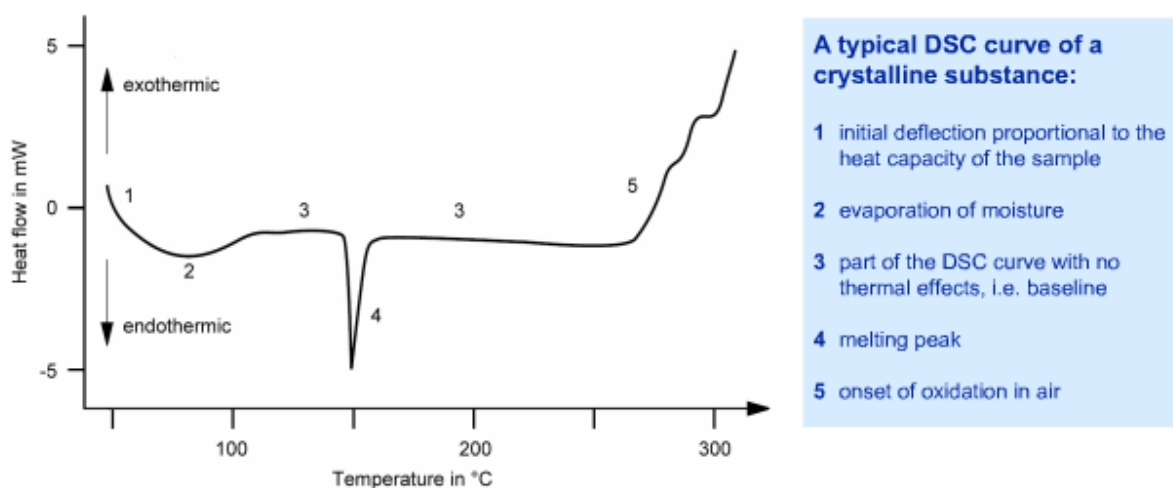
To- počáteční teplota tání

T_m- teplota tání píku

D – degradace zkoušené látky [18].



Obrázek 8 – termogramy ilustrující vliv nečistot na tvar křivky tání kyseliny benzoové



Obrázek 9 – DSC termogram

Na obrázku 9 [19] můžeme vidět průběh DSC křivky krystalické látky. Křivku zde můžeme rozdělit na pět částí. První část značí počáteční výchylku (deflekcí) proporcionální k tepelné kapacitě vzorku. Druhá část nám ukazuje fázi odpařování

vlhkosti. Třetí část je bez tepelného efektu, je nazývána také „základní čarou“. Čtvrtou část tvoří tající pík. Pátou fází je oxidace [19].

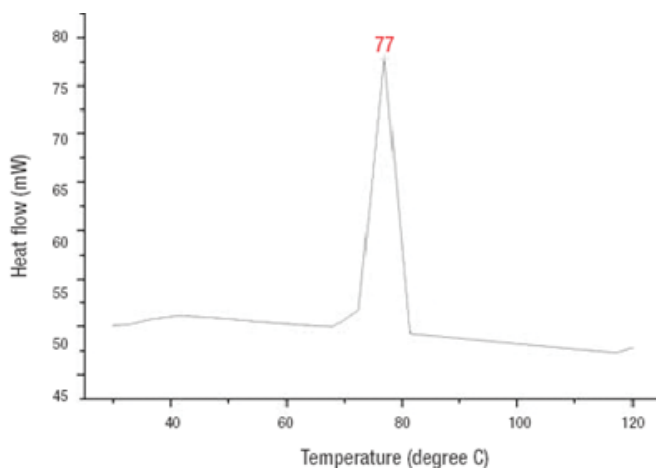
2.2.2 Hodnocení ibuprofenu metodou DSC

Ibuprofen, po chemické stránce 2-(4-isobutylfenyl)propionová kyselina, má molární hmotnost 206,26 g mol⁻¹ a tvoří jej bílé krystaly s teplotou tání 75°C - 78 °C [3].

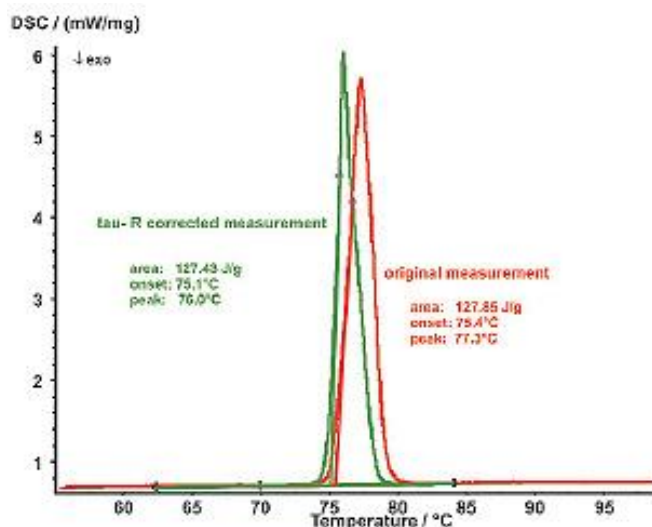
Ibuprofen existuje ve formě dvou enantiomerů. Antiflogistický účinek je vázán na S-izomer. V praxi se však používají racemické směsi, protože vlivem isomeras in vivo dochází k přeměně neúčinné R- formy na účinný S- izomer [20].

Proces tání je následován rozpadem a vypařováním rozkladných produktů, přičemž ztráta hmotnosti je kompletní.

Ibuprofen dává ostrý osamocený endotermní pík v rozmezí teplot 75°C - 78 °C, což můžeme vidět na obrázcích 10 [23] a 11 [15]. Tyto hodnoty s jednotností píku značí vysokou čistotu a stabilitu ibuprofenu. Tání a rozklad jsou doprovázeny endotermními efekty. Z důvodu docela nízké teploty tání, můžeme usuzovat, také na poměrně nízkou teplotní stabilitu ibuprofenu [21,22].



Obrázek 10 – DSC termogram 1 ibuprofenu



Obrázek 11 – DSC termogram 2 ibuprofenu

Metoda DSC nám ukazuje, že stupeň krystalinity a povaha rozpouštědla mají vliv na teplotu tání.

Ibuprofen může být vykrystalizován z různých rozpouštědel. Nejčastěji to bývá methanol, ethanol, isopropanol a hexan. Teploty tání ibuprofenu, který byl vykrystalizován z různých rozpouštědel, ukazuje obrázek 12 [25].

Ibuprofen extrahován z methanolu a ethanolu má polyhedrické uspořádání. Ibuprofen, který krystalizuje z hexanu má jehlicovitou strukturu a z isopropanolu má protáhlé krystaly.

Typ krystalové modifikace má velký vliv na lisovatelnost, průtokovou rychlost a objemovou hustotu ibuprofenu.

Ibuprofen extrahován z methanolu či ethanolu má vysokou objemovou hustotou a efektivní průtokovou rychlost, zatímco ibuprofen extrahován z hexanu se vyznačuje přesně opačnými vlastnostmi, nízkou objemovou hustotou a špatnou průtokovou rychlostí. Rovněž ibuprofen získaný z ethanolu má nejlepší lisovací vlastnosti (síla-pevnost) [24,25].

Melting Point Onset, Melting Peak Temperatures, and Enthalpy of Fusion ΔH_f for Ibuprofen Crystallized from Different Solvents

Crystallized from	Melting Point Onset (°C)	Melting Peak (°C)	ΔH_f (J/g)
Methanol	75.7	77.4	135.6
Ethanol	75.8	77.8	125.9
Isopropanol	75.9	77.8	120.8
Hexane	75.7	77.1	113.7

Obrázek 12 – krystalické modifikace ibuprofenu

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Použité suroviny

Ibuprofen

Šarže: IBU/M-03605R

Atest: 0429/1009/538

Distributor: Dr. Kulich Pharma, s.r.o.

Výrobce: Hradec Králové

3.2 Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy

HR – 120, A&D Company, Tokio, Japonsko

DSC

Stanovení bylo provedeno na zařízení DSC 200 F3 Maia (NETZSCH-Gerätebau GmbH, Wittelsbacherstrasse 42, D-95100 Selb, BRD).

Lisovací přístroj

Tablety pro hodnocení parametrů rovnice lisování byly lisovány z tabletovin v lisovacím přípravku Adamus HT (Machine Factory Group, Szczecin, Polsko).

Hlavní části lisovacího přípravku jsou:

- Matrice, dolní trn, horní trn, zarážka pro usměrnění dolního trnu.

Zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu

Zwick/Roell T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, Spolková republika Německo)

3.3 Postup práce

3.3.1 Metoda DSC

Příprava vzorku

Malé množství vzorku (10 mg) jsem umístila na dno hliníkového kelímku, který jsem předem zvážila na analytických vahách a zavíčkovala pomocí ručního lisu. Kelímek jsem znovu zvážila, protože pro měření potřebujeme znát jak hmotnost vzorku, tak i prázdného kelímku. Po odstranění krytu komory a dvou vnitřních krytů jsem vzorek pinzetou umístila vpravo přesně na střed vymezené plochy senzoru tepelného toku a referenční vzorek (prázdný kelímek) vlevo na vymezené místo tepelného senzoru. Po uzavření komory vnitřním a vnějším krytem byl vzorek připraven k měření.

Vlastní měření

Před zahájením měření byla komora zahřáta na 500°C v dusíkové atmosféře, aby byly odstraněny případné nečistoty. Samotné měření se provádělo v dusíkové atmosféře. Průtok čistícího plynného dusíku byl 40 ml/l a ochranného plynného dusíku 60 ml/l.

Do programu, který zaznamenával měření (NETZSCH Proteus Software) jsem zadala tyto potřebné údaje:

- měření s korekcí/bez korekce
- hmotnost vzorku a prázdného kelímku
- hmotnost referenčního vzorku
- název
- teplotní program

Teplotní program se skládá z teploty počátečního stavu, cílové teploty pro zahřívání nebo chlazení, zahřívací/chladící rychlosti a teploty konečného stavu.

Přístroj mění podmínky v komoře dle teplotního programu. Změny, které ve vzorku nastanou, zaznamenává do křivky (x = čas v min, y =teplota v °C, tok energie ve W). Sledované tepelné změny můžeme pozorovat na křivce nejčastěji ve formě píku, který

vyjadřujeme teplotami a plochou. Výškovým skokem křivky je zaznamenáván skelný přechod. Po ukončení měření byla uložená data (křivky i teplotní program) hodnocena ve speciálním programu Netzsch Proteus Analysis [26].

V práci byl použit tento teplotní program:

Start	20°C	
izoterma	10 min	
chlazení	-30°C	rychlostí -20°C/min
izoterma	10 min	
ohřev	150°C	rychlostí 10°C/min
stop	20°C	

3.3.2 Stanovení parametru rovnice lisování

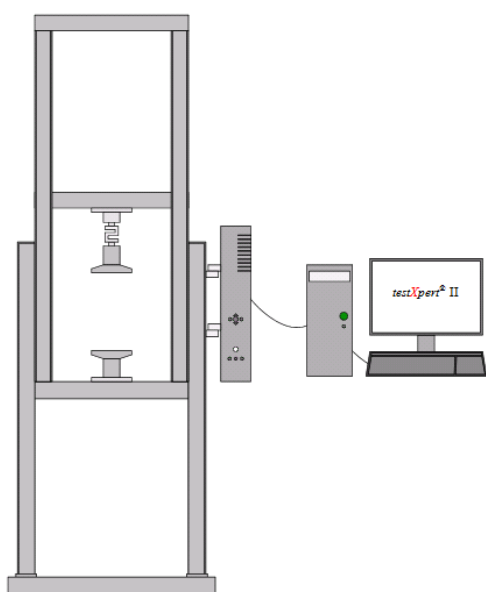
3.3.2.1 Příprava tablet pro hodnocení parametrů rovnic lisování

Tablety pro hodnocení parametrů rovnice lisování byly lisovány z tabletovin v lisovacím přípravku Adamus HT, v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO 50. Trhací lis je patrný na obrázku 13 [26]. Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Hodnoceno bylo celkem 20 tablet. Tablety byly lisovány při nastavení přístroje (výpis z řídicího programu):

Metoda měření	Absolutní dráha
Okamžik vynulování dráhy	Bez předzatížení
Zatížení zkušebního cyklu	Standardní síla 42 000 N
Odlehčení zkušebního cyklu	Standardní 2 N
Rychlost cyklu	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Definování síly pro zatížení	50 = 2, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350,

400, 450, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000, 2 500, 3 000, 3 500, 4 000, 4 500, 5 000, 5 500, 6 000, 6 500, 7 000, 7 500, 8 000, 8 500, 9 000, 10 000, 11 000, 12 000, 13 000, 14 000, 15 000, 16 000, 17 000, 18 000, 19 000, 20 000, 22 000, 24 000, 26 000, 28 000, 30 000, 32 000, 34 000, 36 000, 38 000, 40 000 N

Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Kruhová tyč
Průměr	13 mm
Zkoušená délka vzorku	13 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min



Obrázek 13 - trhací lis Zwick/Roell T1 FRO 50

3.3.2.2 Hodnocení parametrů rovnic lisování

Rovnice lisování jsou matematické funkce, které svými parametry popisují průběh lisovacího procesu. Obvykle sledují závislost výšky, objemu, nebo hustoty na lisovací síle nebo tlaku. Byla navržena řada lisovacích rovnic určených pro hodnocení keramických materiálů, stavebních materiálů, potravin, atd. Žádná z nich však nebyla vytvořena pro hodnocení farmaceutických materiálů a jejich použití je problematické.

Na katedře farmaceutické technologie byla vyvinuta lisovací rovnice, kterou používáme k hodnocení farmaceutických látek. Tato metoda hodnotí pouze fázi lisovacího procesu, ve které dochází ke kompresi, tzn. stlačování lisovaného materiálu.

Jedná se o trojexponenciální rovnici popisující závislost objemové redukce lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Rovnice je schopná rozdělit lisovací proces do tří současně probíhajících fází. První fáze popisuje objemovou redukci, která je způsobená přeskupováním částic. Druhá fáze popisuje objemovou redukci vyvolanou elastickými deformacemi částic a třetí fáze popisuje objemovou redukci způsobenou plastickými deformacemi částic.

Rovnice vypadá následovně:

$$\frac{V}{V_0} = a_1 e^{-\frac{1}{t_1} p} + a_2 e^{-\frac{1}{t_2} p} + a_3 e^{-\frac{1}{t_3} p} + y_0 \quad (1)$$

V	objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku [mm ³]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]
a_1	objemová redukce způsobená přeskupováním částic [bezr.]
a_2	objemová redukce způsobená elastickými deformacemi částic [bezr.]
a_3	objemová redukce způsobená plastickými deformacemi částic [bezr.]
t_1, t_2, t_3	rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]
$\frac{1}{t_i}$	rychlost, jakou příslušný děj probíhá [MPa ⁻¹]
p	lisovací tlak [MPa]
y_0	objem tabletoviny, který se během lisování nemění [mm ³]

Parametr y_0 je možné počítat takto:

$$y_0 = \frac{V_\infty}{V} \quad (2)$$

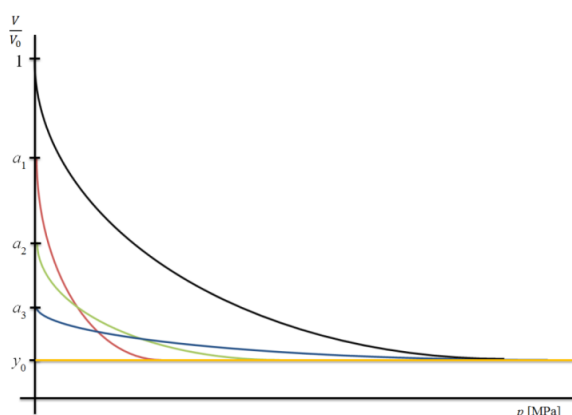
y_0	objem tabletoviny, který se během lisování nemění [mm ³]
V_∞	objem lisovaného materiálu při nekonečně vysokém tlaku [mm ³]
V	objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku [mm ³]

Dvě výše uvedené rovnice je možné spojit do následujícího tvaru:

$$\frac{V}{V_0} = a_1 e^{-\frac{1}{t_1} p} + a_2 e^{-\frac{1}{t_2} p} + a_3 e^{-\frac{1}{t_3} p} + \frac{V_\infty}{V_0} \quad (3)$$

Tyto základní parametry pak slouží pro výpočet dalších parametrů, jako jsou „půltlaky“, celková energie, energie jednotlivých dějů a procentuální poměr energií jednotlivých dějů. Před dalšími výpočty je potřeba objemové redukce přepočítat tak, aby byl jejich součet roven jedné.

Na obrázku 14 [26] můžeme vidět ukázkou záznamu závislosti objemové redukce na lisovacím tlaku:



Obrázek 14 - Příklad záznamu rovnice lisování

Na vodorovné ose je lisovací tlak a na svislé ose je objemová redukce.

- Černá křivka vyjadřuje původní průběh závislosti.
- Barevné křivky ukazují rozdělení původní závislosti do tří současně probíhajících dějů za pomoci výše popsané trojexponenciální rovnice.
 - Červená křivka vycházející z bodu a_1 popisuje průběh objemové redukce způsobené přeskupováním částic.
 - Zelená křivka vycházející z bodu a_2 popisuje průběh objemové redukce způsobené elastickými deformacemi částic.
 - Modrá křivka vycházející z bodu a_3 popisuje průběh objemové redukce způsobené plastickými deformacemi částic.

- Žlutá přímka vycházející z bodu y_0 popisuje část objemu tabletoviny, který se během lisování nemění.

„Půtlaky“ jsou parametry udávající lisovací tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci lisovaného materiálu způsobené příslušným dějem. Vztah vypadá následovně:

Pro jednotlivé děje platí:

$$\frac{V_i}{V_0} = a_i \cdot e^{-\frac{1}{t_i} \cdot p} \quad (4)$$

V_i	objemový úbytek tabletoviny způsobený příslušným dějem [mm^3]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm^3]
a_i	objemová redukce způsobená příslušným dějem [bezr.]
t_i	rychlostní konstanta příslušného děje [MPa]
p	lisovací tlak [MPa]

Podmínkou pro určení půtlaku je:

$$a_i \cdot e^{-\frac{1}{t_i} \cdot p} = \frac{1}{2} a_i \cdot e^{-\frac{1}{t_i} \cdot (p + p_{Hi})} \quad (5)$$

a_i	objemová redukce způsobená příslušným dějem [bezr.]
t_i	rychlostní konstanta příslušného děje [MPa]
p	lisovací tlak [MPa]
p_{Hi}	tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci [MPa]

Řešením je vztah analogický poločasu radioaktivního rozpadu:

$$p_{Hi} = t_i \cdot \ln 2 \quad (6)$$

p_{Hi}	tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci [MPa]
t_i	rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]

Odvození vztahu pro energetickou náročnost lisovacího procesu je následující:

Vychází se z následujícího vztahu:

$$dE = F \cdot dx = \frac{F}{S} \cdot S \cdot dx = p \cdot dV \quad (7)$$

E	energie lisovacího procesu [mJ]
F	lisovací síla [kN]
x	dráha lisovacího trnu [mm]
S	plocha trnu/tablety [mm ²]
p	lisovací tlak [MPa]
V	objem lisovaného materiálu [mm ³]

Po derivaci této rovnice podle tlaku p se získá rovnice:

$$dE = p \cdot dV \rightarrow \frac{dE}{dp} = p \cdot \frac{dV}{dp} \quad (8)$$

E	energie lisovacího procesu [mJ]
p	lisovací tlak [MPa]
V	objem lisovaného materiálu [mm ³]

Podle vztahu $\frac{V}{V_0}$ platí:

$$\frac{dV}{dp} = -V_0 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{a_i}{t_i} \cdot e^{-\frac{1}{t_i} p} \right) \quad (9)$$

V	objem lisovaného materiálu [mm ³]
p	lisovací tlak [MPa]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]
a_i	objemová redukce způsobená příslušným dějem [bezr.]
t_i	rychlostní konstanta příslušného děje [MPa]

Podle dvou výše uvedených rovnic je tedy energie potřebná pro stlačení od nulového tlaku do maximálního následující:

$$E(p_{max}) = - \int_0^{p_{max}} p \cdot V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 \left(\frac{a_i}{t_i} \cdot e^{-\frac{1}{t_i} p} \right) dp \quad (10)$$

E	energie lisovacího procesu [mJ]
p_{max}	maximální lisovací tlak [MPa]
p	lisovací tlak [MPa]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]
a_i	objemová redukce způsobená příslušným dějem [bezr.]
t_i	rychlostní konstanta příslušného děje [MPa]

Integrací tohoto vztahu je možné se dostat k rovnici počítající limitní hodnotu pro neomezeně rostoucí tlak:

$$E_{\infty} \equiv \lim_{p_{max} \rightarrow \infty} E \cdot (p_{max}) = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i) \quad (11)$$

E_{∞}	energetická náročnost celého lisovacího procesu [mJ]
E	energie lisovacího procesu [mJ]
p_{max}	maximální lisovací tlak [MPa]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]
a_i	objemová redukce příslušného děje [bezr.]
t_i	rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]

Dílčí složky této rovnice charakterizují energetickou náročnost příslušných dějů:

$$E_i = V_0 \cdot (a_i \cdot t_i) \quad (12)$$

E_i	energetická náročnost příslušného děje [mJ]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]

a_i	objemová redukce příslušného děje [bezr.]
t_i	rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]

Dále je možné počítat procentuální poměr energií spotřebovaných v jednotlivých dějích:

$$R_i = \frac{a_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i)} \cdot 100 \quad (13)$$

R_i	procentuální poměr energie příslušného děje [%]
a_i	objemová redukce příslušného děje [bezr.]
t_i	rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]

[26]

3.3.3 Test stresové relaxace

3.3.3.1 Příprava tablet pro test stresové relaxace

Tablety pro hodnocení parametrů stresové relaxace byly lisovány z tabletovin v lisovacím přípravku Adamus HT v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO 50. Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Hodnoceno bylo celkem 10 tablet. Tablety byly lisovány při nastavení přístroje (výpis z řídicího programu):

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	Na předzatížení
Zatížení – zkušební cyklus	Standardní síla 1 kN
Odlehčení zkušební cyklus	Standardní síla 2 N
Rychlost cyklů	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Definované síly pro zatížení	5000 N
Prodleva na ref. hod. síly při zatížení	180 s
Předzatížení	2 N

Rychlost předzatížení	0,5 mm/s
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkušební délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE:	100 mm/min

3.3.3.2 Hodnocení parametrů testu stresové relaxace

Pro výpočet parametrů stresové relaxace byla použita rovnice:

$$LT = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{T_1} \cdot t} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{T_2} \cdot t} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{T_3} \cdot t} + A_0 \quad (14)$$

LT lisovací tlak [MPa]

t čas [s]

A_{1-3} vzájemné působení částic v různém stádiu deformace [MPa]

A_0 tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě [MPa]

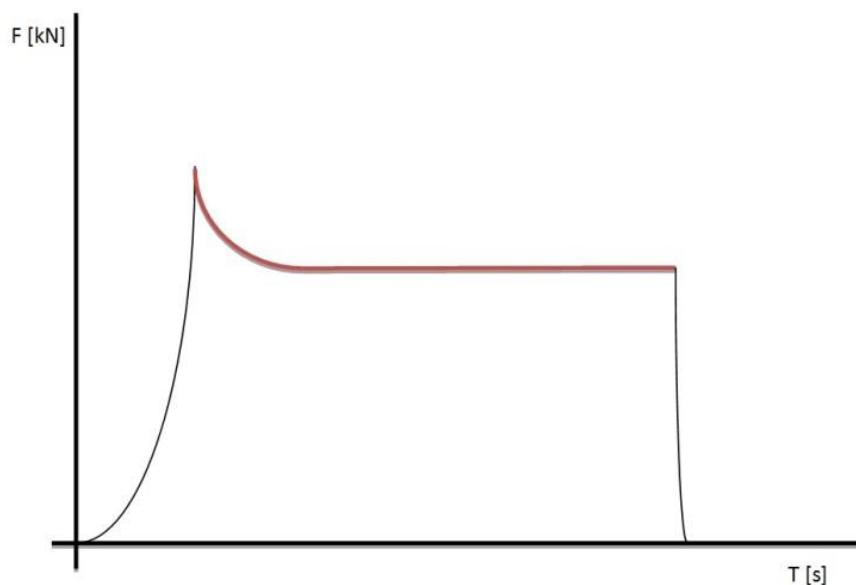
T_{1-3} relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje [s]

Rovnice pro výpočet plasticity:

$$PT_i = A_i \cdot T_i \quad (15)$$

PT_i plasticita [MPa · s]

Záznam stresové relaxace můžeme shlédnout na obrázku 15 [26].



Obrázek 15 - Příklad záznamu stresové relaxace

[26]

3.3.4 Fáze komprese i relaxace tablety

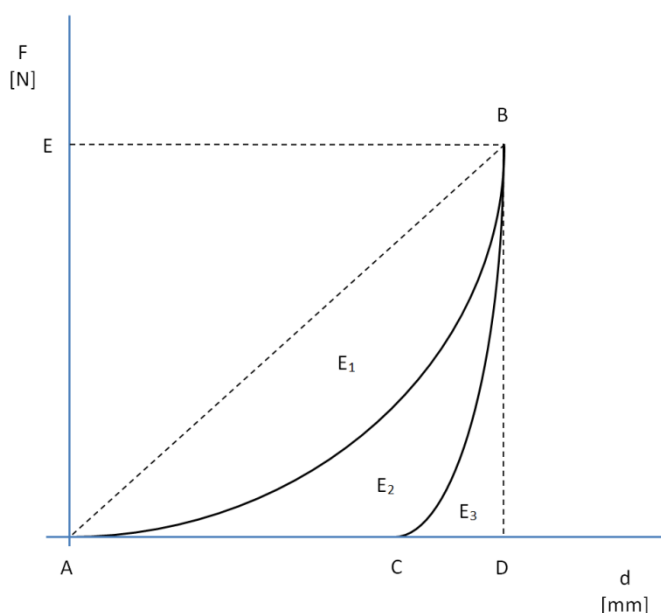
3.3.4.1 Záznam SÍLA-DRÁHA - příprava tablet pro hodnocení záznamu síla – dráha

Tablety pro hodnocení záznamu síla-dráha byly lisovány z tabletovin v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, Spolková republika Německo). Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Hodnoceno bylo 10 tablet při každé lisovací síle. Tablety byly lisovány při nastavení (výpis z řídícího programu):

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	Na předzatížení
Zatížení – zkušební cyklus	Standardní síla 5, 10 nebo 15 kN
Odlehčení zkušební cyklus	Standardní síla 2 N
Rychlost cyklů	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Předzatížení	2 N

Rychlost předzatížení	0,5 mm/s
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkušební délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min

3.3.4.2 Hodnocení parametrů ze záznamu síla – dráha



Obrázek 16 - Příklad záznamu síla-dráha

Záznam síla-dráha ukazuje obrázek 16 [26].

Měřením byly zjištěny tyto parametry:

- E_1 energie předlisování (energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice [J])
- E_2 energie akumulovaná v tabletě = plastická energie [J]
- E_3 energie uvolněná z tablety po relaxaci tablety = elastická energie [J]

Dále se počítá celková energie spotřebovaná během lisovacího procesu:

$$E_{max} = E_1 + E_2 + E_3 \quad (16)$$

E_{max} celková energie spotřebovaná během lisovacího procesu [J]

E_1 energie předlisování (energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice [J]

E_2 energie akumulovaná v tabletě [J]

E_3 energie uvolněná z tablety během relaxace [J]

Energie spotřebovaná na tvorbu tablety se vypočte podle vztahu:

$$E_{lis} = E_2 + E_3 \quad (17)$$

E_{lis} energie spotřebovaná na tvorbu tablety [J]

E_2 energie akumulovaná v tabletě [J]

E_3 energie uvolněná z tablety během relaxace [J]

Dále se počítá plasticita:

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \quad (18)$$

Pl plasticita [%]

E_2 energie akumulovaná v tabletě [J]

E_3 energie uvolněná z tablety během relaxace [J]

[26]

3.3.5 Použitá statistická metoda

Během práce byla jednotlivá data získána pomocí ovládacího softwaru zařízení pro testování pevnosti v tlaku a tahu T1 – FRO 50 TestXpert v9.01. Jednotlivé hodnoty byly zpracovány v programu OriginPro 7.5, který jsem využívala i při tvorbě grafů. Měření pomocí DSC bylo vyhodnoceno programem Netzsch Proteus Analysis.

4. *Tabulky a grafy*

4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

a_1	objemová redukce tabletoviny způsobená přeskupováním částic, fáze předlisování [bezr.]
a_2	objemová redukce tabletoviny způsobená elastickými deformacemi částic, fáze elastické deformace [bezr.]
a_3	objemová redukce způsobená plastickými deformacemi částic, fáze plastické deformace [bezr.]
$1/t_1$	rychlost, jakou příslušný děj a_1 probíhá [MPa^{-1}]
$1/t_2$	rychlost, jakou příslušný děj a_2 probíhá [MPa^{-1}]
$1/t_3$	rychlost, jakou příslušný děj a_3 probíhá [MPa^{-1}]
p_{H_1}	tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci k a_1 [MPa]
p_{H_2}	tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci k a_2 [MPa]
p_{H_3}	tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci k a_3 [MPa]
E	energie lisovacího procesu [mJ]
E_1	energie potřebná k objemové redukci a_1 [mJ]
E_2	energie potřebná k objemové redukci a_2 [mJ]
E_3	energie potřebná k objemové redukci a_3 [mJ]
R_1	procentuální poměr E_1 [%]
R_2	procentuální poměr E_2 [%]
R_3	procentuální poměr E_3 [%]
A_1	vzájemné působení elasticky deformovaných a nedeformovaných částic [MPa]
A_2	vzájemné působení elasticky deformovaných a plasticky deformovaných částic [MPa]
A_3	vzájemné působení elasticky deformovaných částic mezi sebou [MPa]
T_{1-3}	relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje [s]
PT_{1-3}	plasticita [$\text{MPa} \cdot \text{s}$]

LT	lisovací tlak [MPa]
E_{SD1}	energie předlisování (energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice [J])
E_{SD2}	energie akumulovaná v tabletě = plastická energie [J]
E_{SD3}	energie uvolněná z tablety po relaxaci tablety = elastická energie [J]
E_{lis}	energie spotřebovaná na tvorbu tablety [J]
EP	procentuální podíl E_{SD1} [%]
PI	plasticita [%]
s	směrodatná odchylka
\emptyset	průměr

4.2 Tabulky

Tabulka 1 - DSC – hodnoty hlavního píku

Lisovací síla	0 kN	5 kN	10 kN	15 kN	20 kN	25 kN	30 kN	35kN	40 kN
Area [J/g]	130,2	132,9	134,3	130,6	135,1	130,1	132,2	131,9	134,6
Peak [°C]	80,3	82,1	82,1	81,9	81,0	80,4	80,9	82,1	81,6
Onset [°C]	77,7	77,1	76,3	76,0	75,5	74,7	75,5	76,6	75,6
End [°C]	82,8	84,8	84,8	84,7	84,8	83,9	83,8	85,5	84,9
Width [°C]	4,8	6,1	6,4	6,4	7,0	6,2	5,9	7,2	6,5
Height [mW/mg]	4,882	3,981	3,811	3,9	3,534	3,975	4,165	3,459	3,854

Tabulka 2 - Parametry lisovací rovnice

Parametr	Lisovací rovnice	
	\emptyset	s
a₁ [bezr.]	0,34192	0,00902
a₂[bezr.]	0,25313	0,01804
a₃ [bezr.]	0,40495	0,02467
1/t₁ [MPa⁻¹]	1,35913	0,33780
1/t₂ [MPa⁻¹]	0,14578	0,02204
1/t₃ [MPa⁻¹]	0,00336	0,00032
pH₁ [MPa]	0,53745	0,11369
pH₂ [MPa]	4,85576	0,67679
pH₃ [MPa]	208,17273	18,73175
E [mJ]	102532,19275	15407,29352
E₁ [mJ]	217,84776	43,81907
E₂ [mJ]	1448,11072	117,02937
E₃ [mJ]	100866,23427	15253,69530
R₁ [%]	0,21076	0,01285
R₂ [%]	1,42939	0,11768
R₃ [%]	98,35985	0,10776

Tabulka 3 - Parametry testu stresové relaxace při 5 kN

5kN	\emptyset	s
A ₁ [MPa]	0,86366	0,022515511
T ₁ [s]	0,51034	0,015360281
A ₂ [MPa]	1,02394	0,02247184
T ₂ [s]	7,75868	0,233971936
A ₃ [MPa]	1,34323	0,054895043
T ₃ [s]	99,49856	3,250804914
PT ₁ [MPa.s]	0,440696644	0,015815063
PT ₂ [MPa.s]	7,947091558	0,365675529
PT ₃ [MPa.s]	133,6724201	7,50835961

Tabulka 4 - Parametry testu stresové relaxace při 10 kN

5kN	\emptyset	s
A ₁ [MPa]	0,98795	0,039007247
T ₁ [s]	0,56759	0,015626649
A ₂ [MPa]	1,35266	0,029235375
T ₂ [s]	7,56653	0,124172445
A ₃ [MPa]	1,54263	0,037221004
T ₃ [s]	99,25357	2,296573437
PT ₁ [MPa.s]	0,560523066	0,020841158
PT ₂ [MPa.s]	10,23334596	0,202325079
PT ₃ [MPa.s]	153,0828788	4,071847995

Tabulka 5 - Parametry testu stresové relaxace při 15 kN

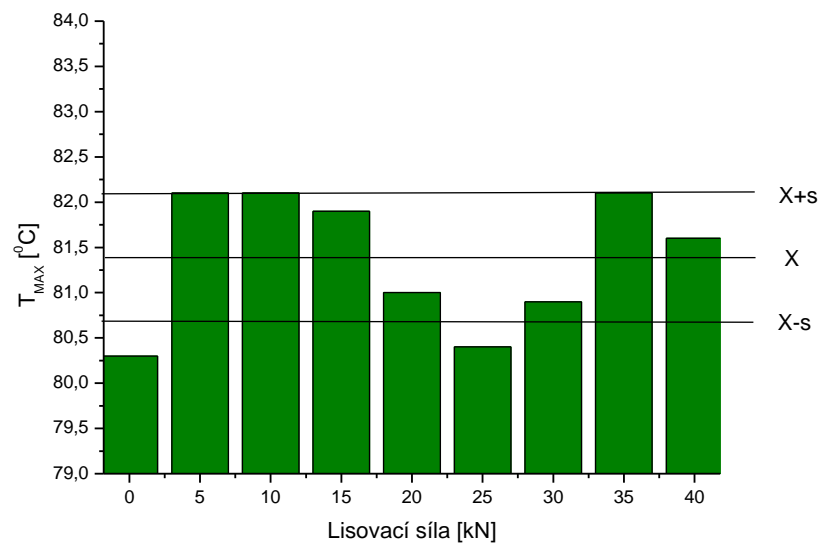
5kN	Ø	s
A₁ [MPa]	1,11773	0,047858098
T₁ [s]	0,53303	0,019979246
A₂ [MPa]	1,59339	0,040389865
T₂ [s]	7,21557	0,112099405
A₃ [MPa]	1,53773	0,044099891
T₃ [s]	94,65913	3,807267826
PT₁ [MPa.s]	0,595740082	0,03325075
PT₂ [MPa.s]	11,49475731	0,2319811
PT₃ [MPa.s]	145,4939392	5,490615793

Tabulka 6 - Parametry ze záznamu síla-dráha

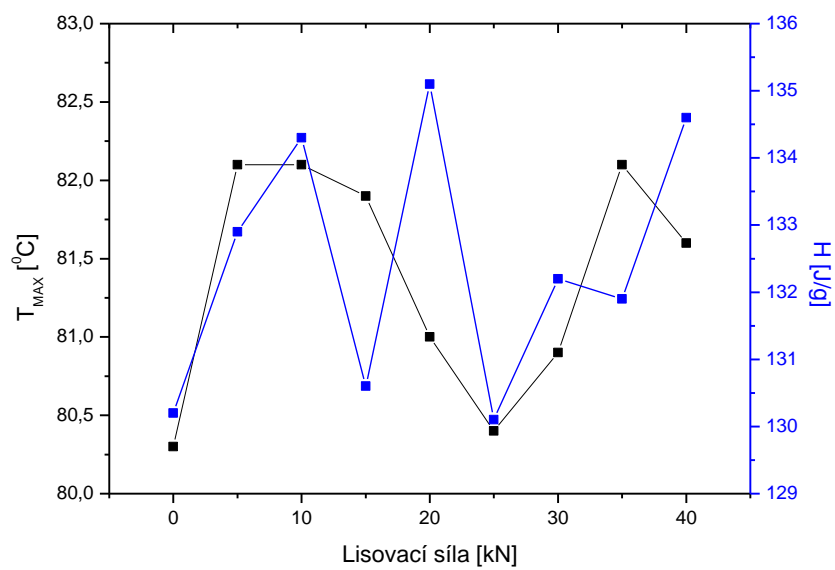
Parametr	E _{SD1} [J]		E _{SD2} [J]		E _{SD3} [J]		E _{lis} [J]		EP [%]		PI [%]	
Lisovací síla	Ø	s	Ø	s	Ø	s	Ø	s	Ø	s	Ø	s
5 kN	8,048	0,484	2,035	0,020	0,580	0,006	2,61	0,02	75,83	1,06	77,83	0,22
10 kN	17,738	1,067	2,992	0,023	1,994	0,023	4,99	0,04	78,02	1,06	60,00	0,28
15 kN	28,711	2,085	3,718	0,057	4,192	0,046	7,91	0,09	78,34	1,17	47,00	0,29
20 kN	40,587	3,300	4,277	0,029	7,008	0,048	11,28	0,06	78,17	1,35	37,90	0,23
25 kN	50,472	2,696	4,832	0,023	10,592	0,050	15,42	0,06	76,56	0,98	31,33	0,12
30 kN	60,957	3,431	5,413	0,072	14,972	0,133	20,38	0,20	74,90	1,14	26,55	0,15
35 kN	72,390	6,339	5,902	0,075	19,927	0,115	25,83	0,18	73,60	1,73	22,85	0,17
40 kN	85,519	1,569	6,401	0,064	25,562	0,220	31,96	0,28	72,79	0,45	20,03	0,06

4.3 Grafy

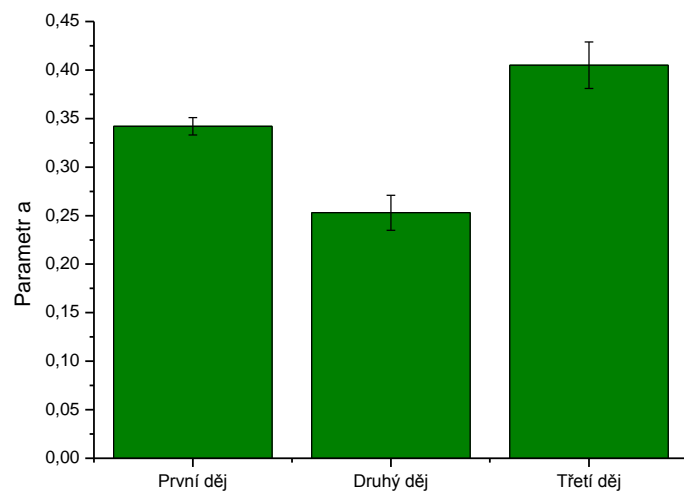
Graf 1 - Závislost vrcholu píku tání na lisovací síle



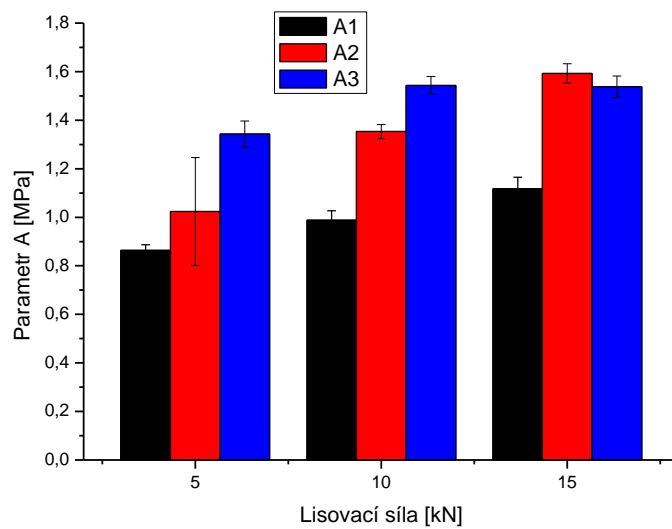
Graf 2 - Závislost vrcholu píku tání a plochy pod píkem na lisovací síle



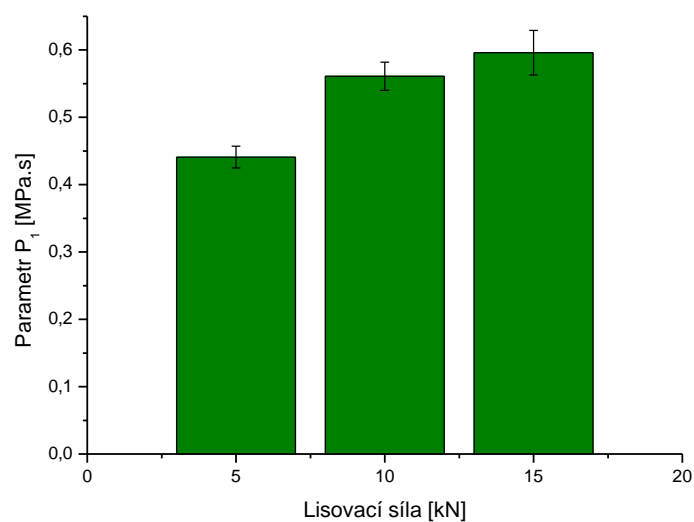
Graf 3 - Závislost parametru a_1, a_2, a_3 na lisovací síle



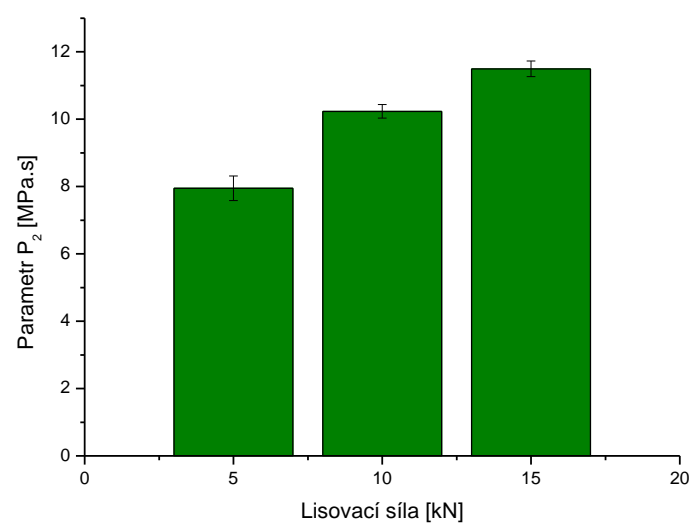
Graf 4 Závislost parametru A_1, A_2, A_3 testu stresové relaxace na lisovací síle



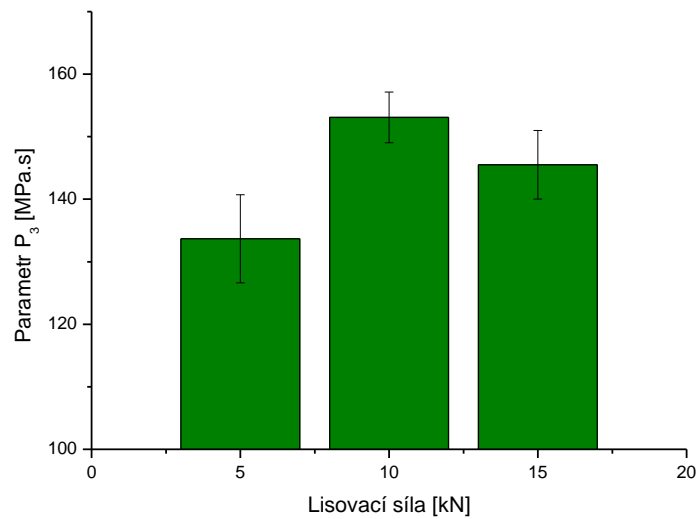
Graf 5 - Závislost parametru PT_1 testu stresové relaxace na lisovací síle



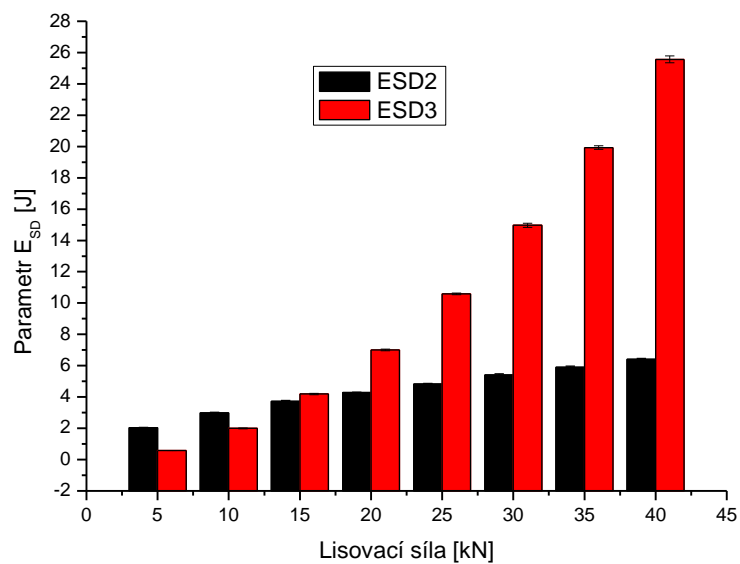
Graf 6 - Závislost parametru PT_2 testu stresové relaxace na lisovací síle



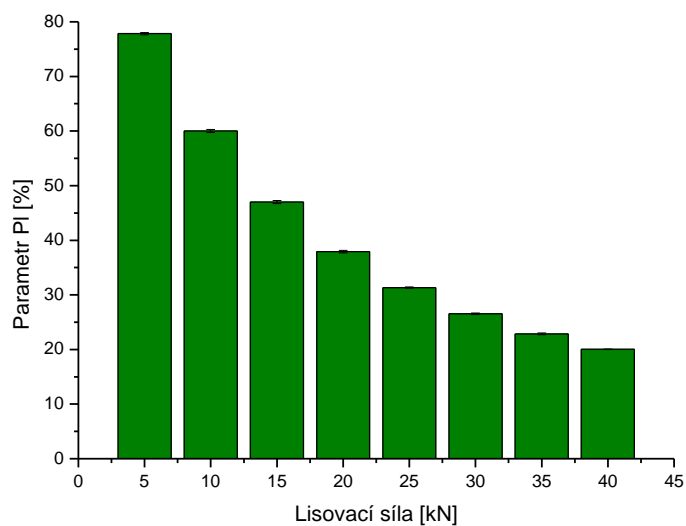
Graf 7 - Závislost parametru PT_3 testu stresové relaxace na lisovací síle



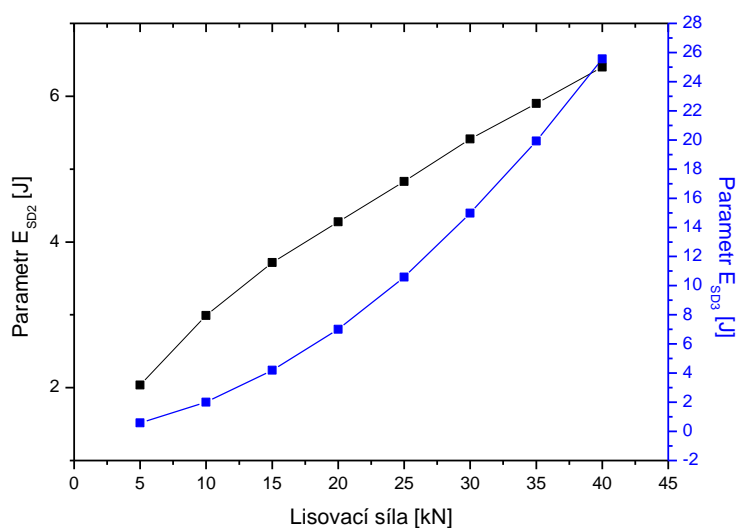
Graf 8 - Závislost parametru E_{SD2} , E_{SD3} ze záznamu síla-dráha na lisovací síle



Graf 9 - Závislost parametru PI ze záznamu síla-dráha na lisovací síle

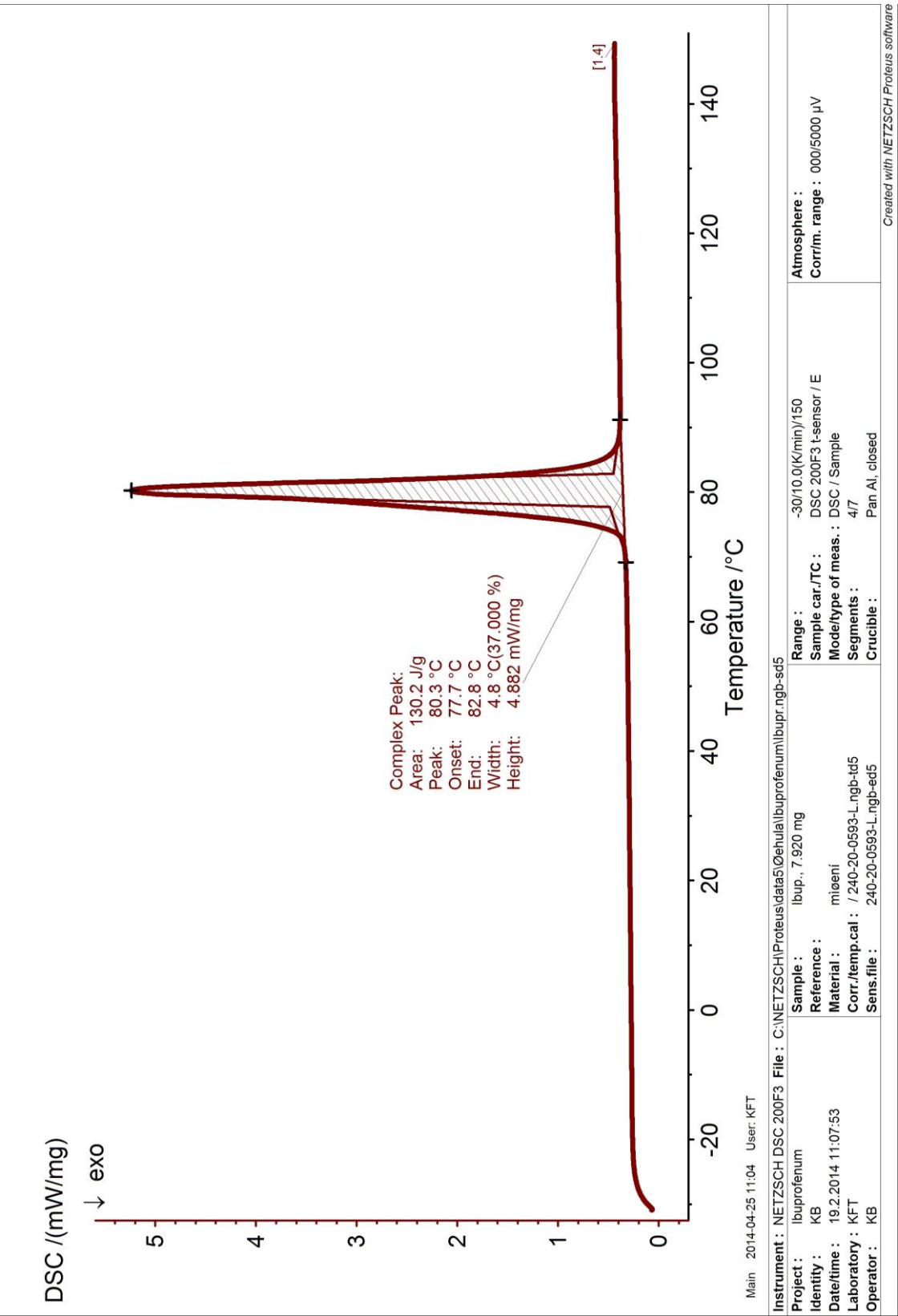


Graf 10 - Závislost parametru E_{SD2} , E_{SD3} ze záznamu síla-dráha na lisovací síle

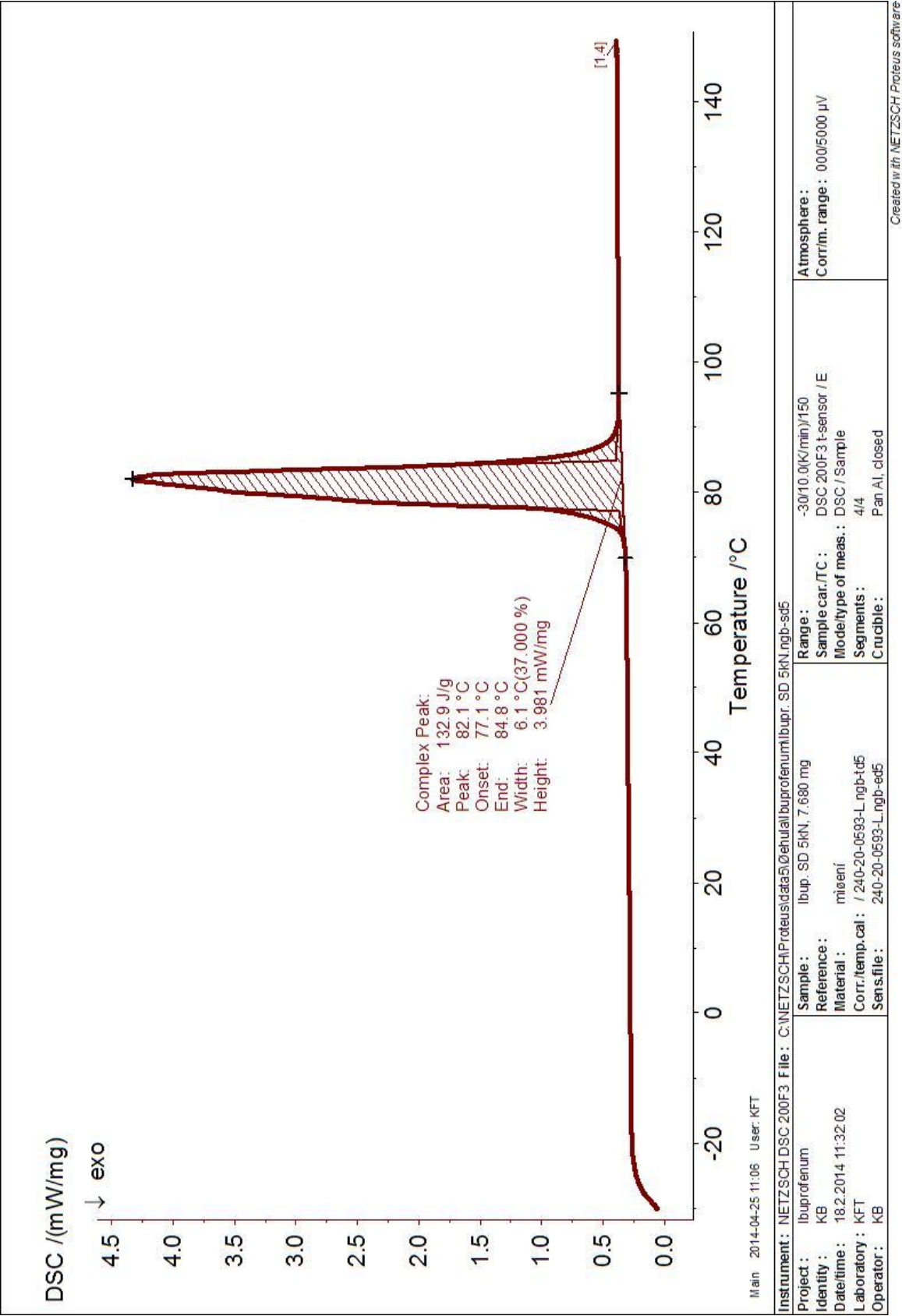


5. Protokoly

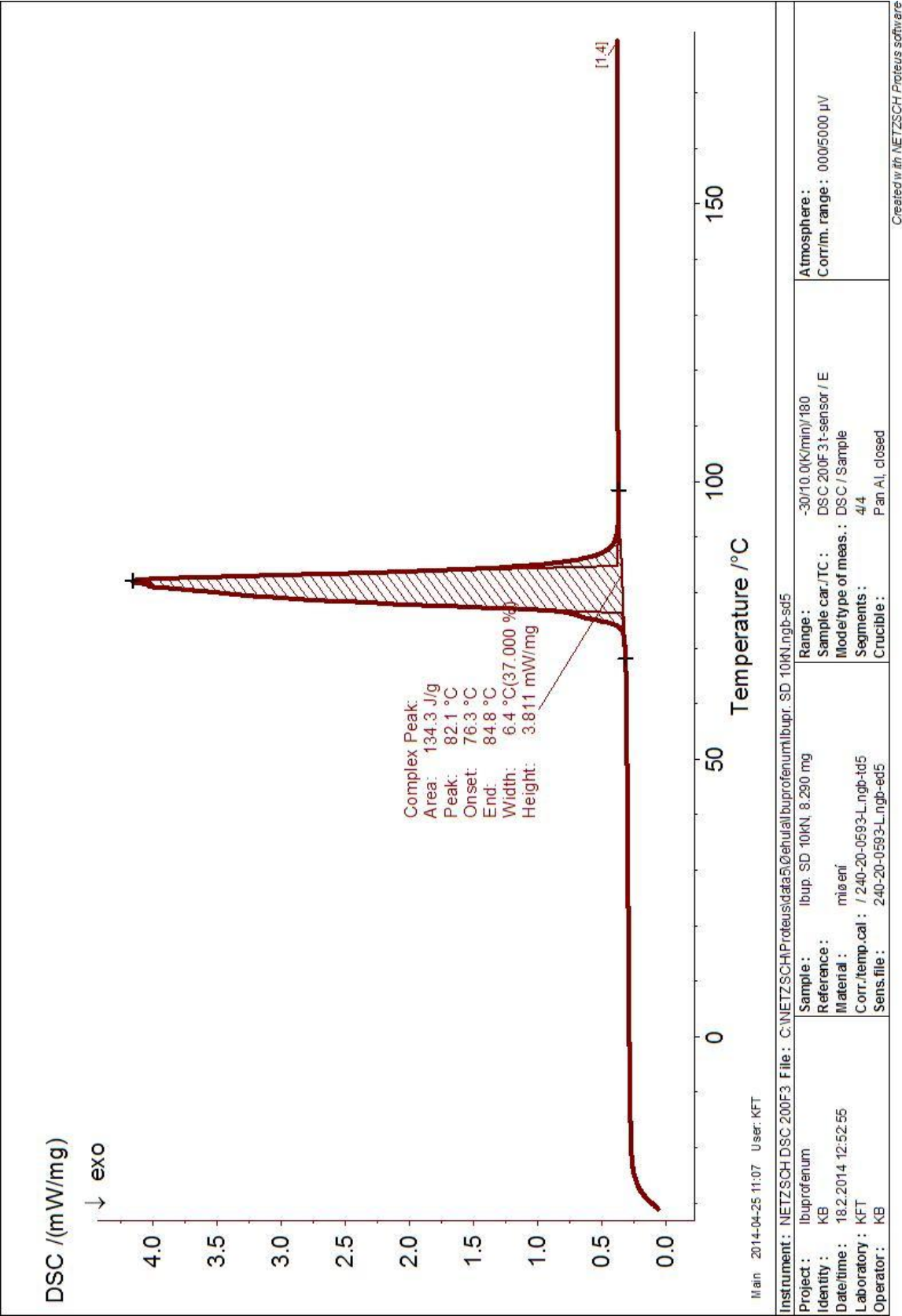
Protokol 1 – DSC záznam nelisovaného ibuprofenu



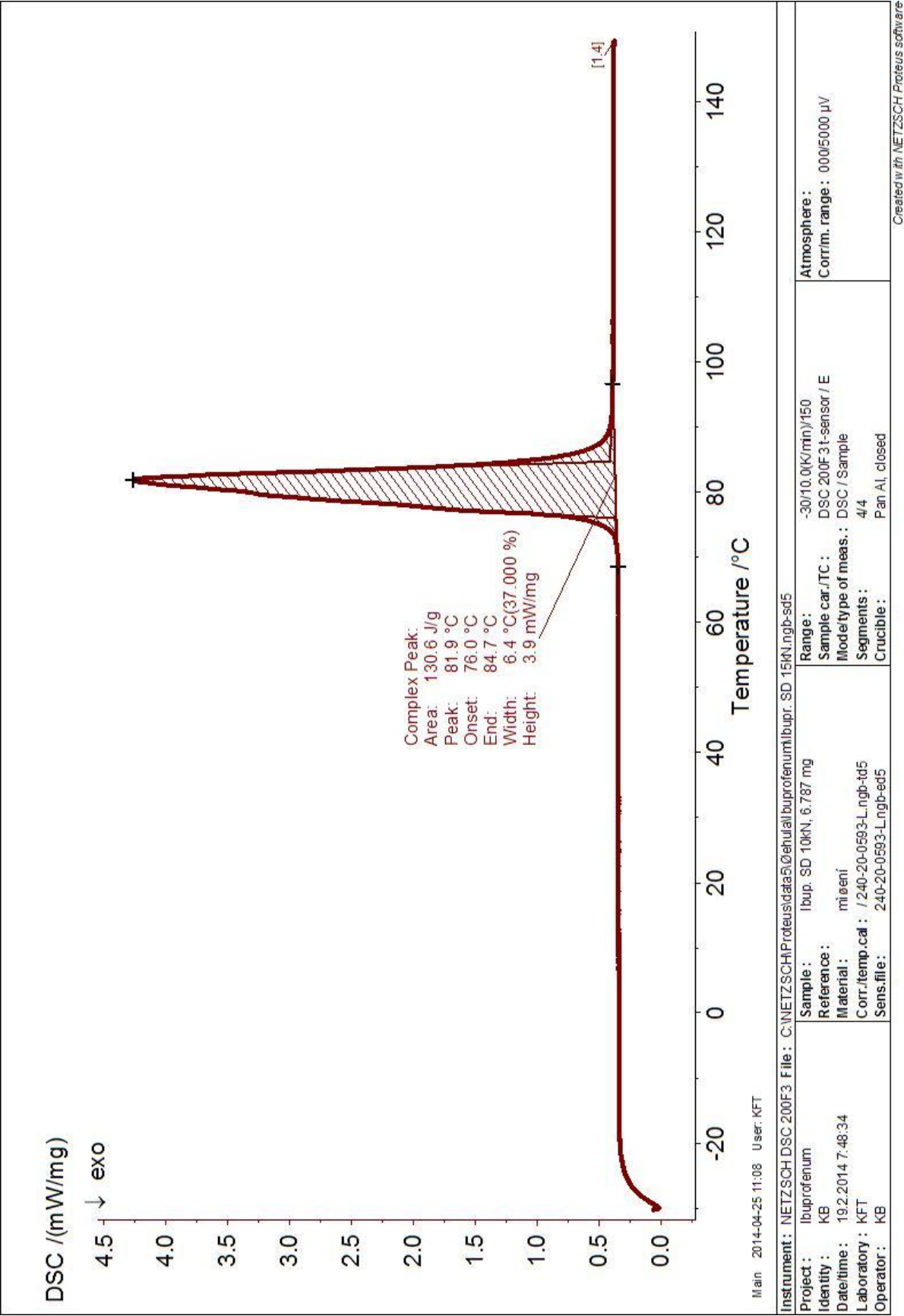
Protokol 2 – DSC záznam ibuprofenu lisovaného silou 5 kN



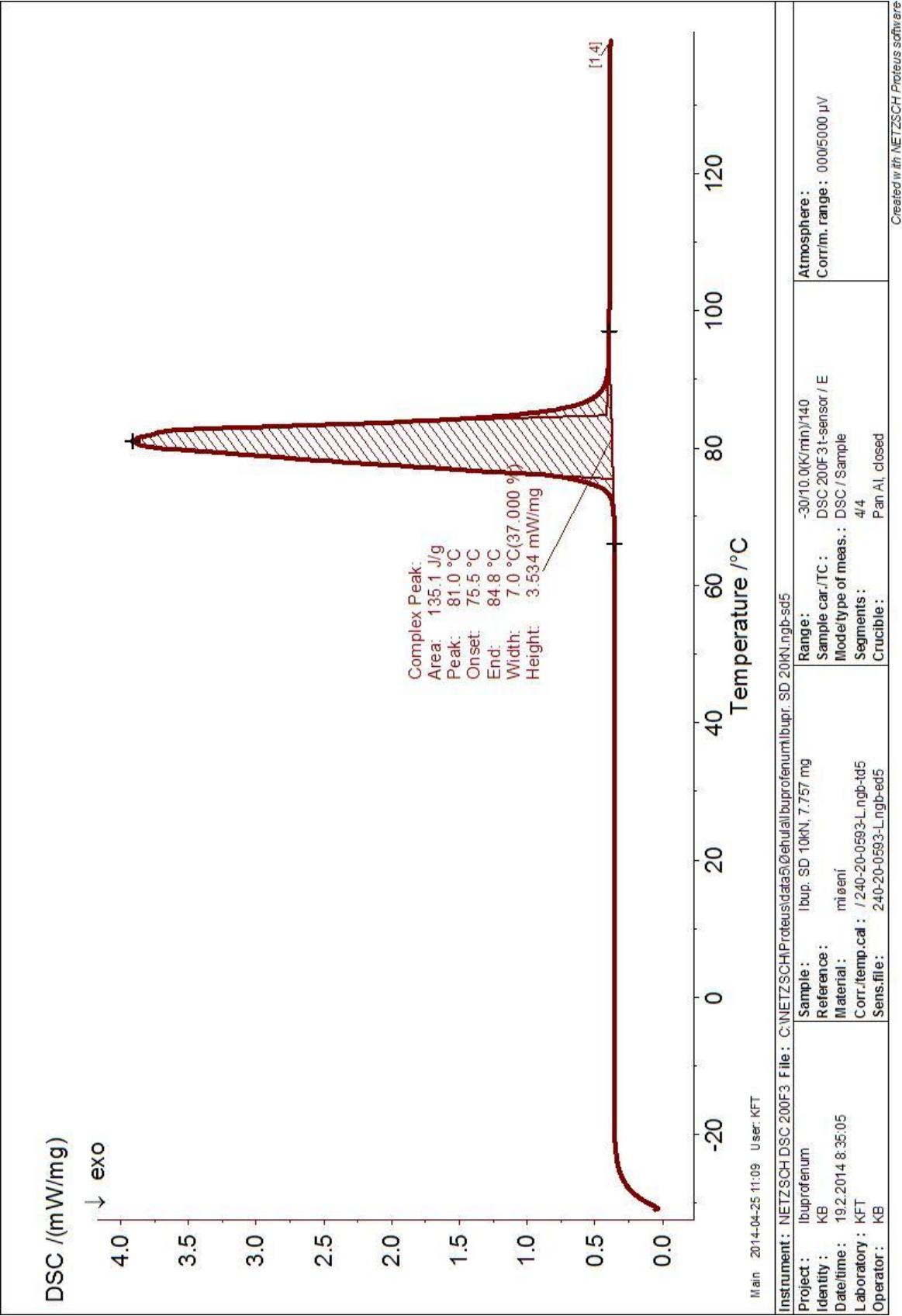
Protokol 3 – DSC záznam ibuprofenu lisovaného silou 10 kN



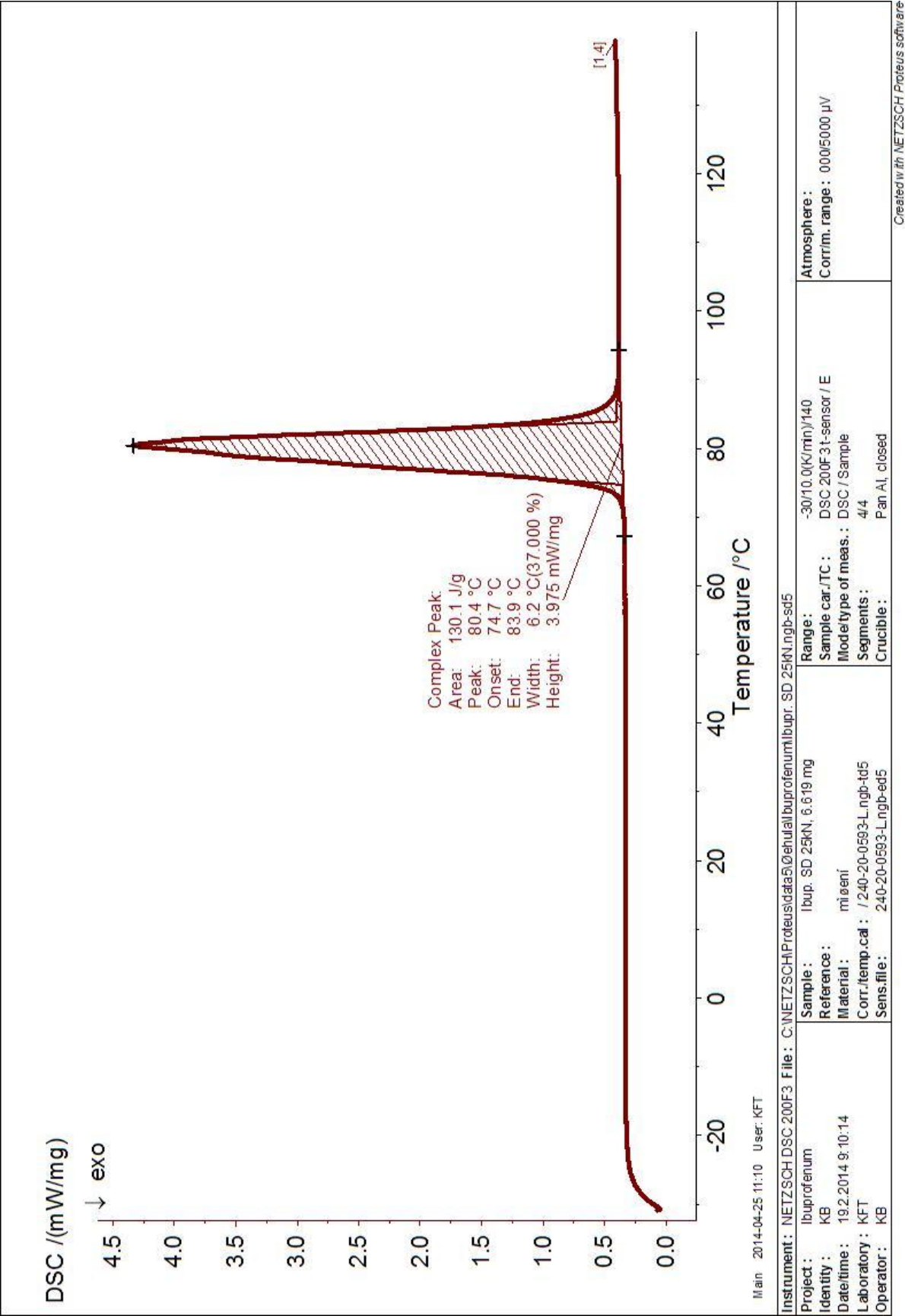
Protokol 4 – DSC záznam ibuprofenu lisovaného silou 15 kN



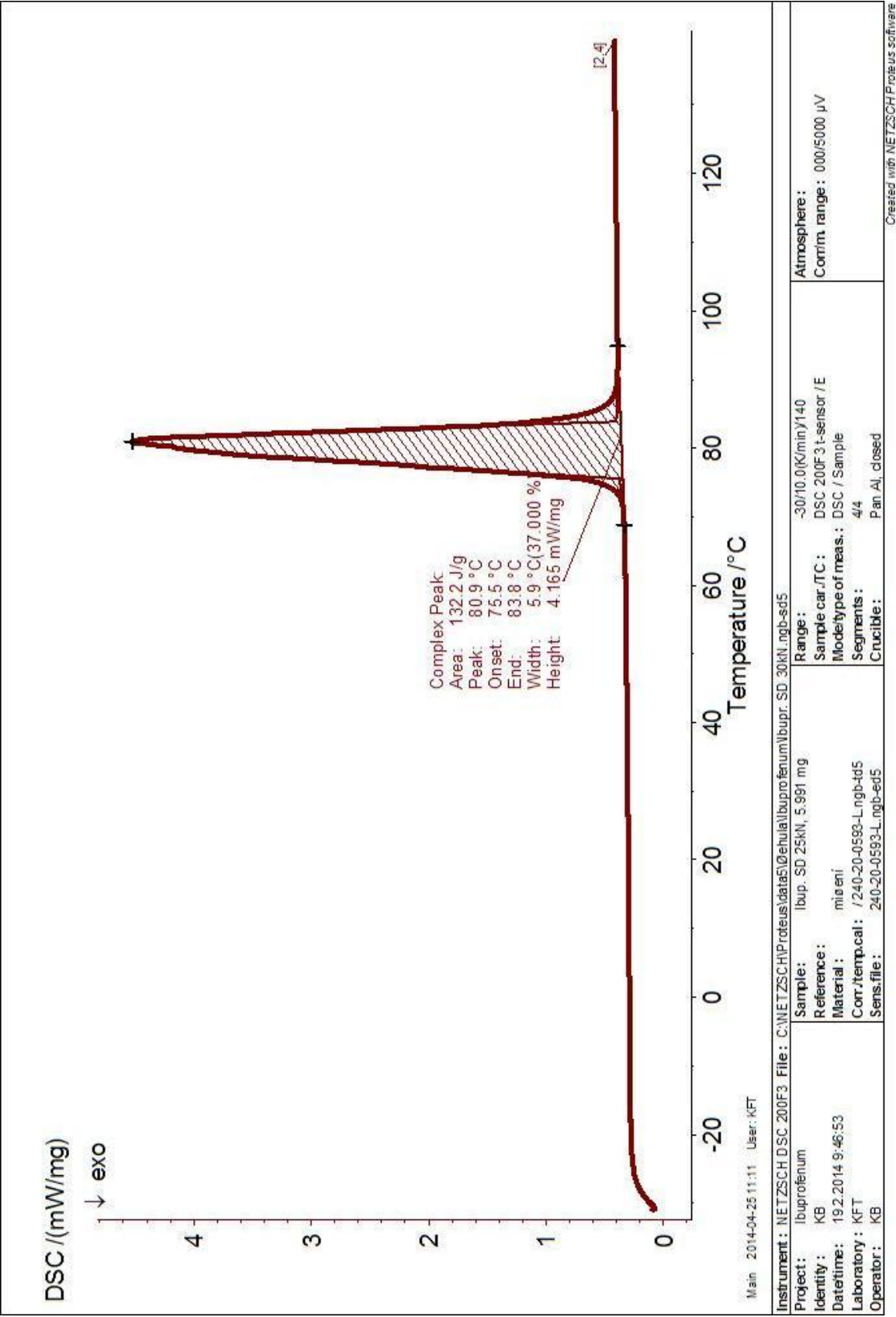
Protokol 5 – DSC záznam ibuprofenu lisovaného silou 20 kN



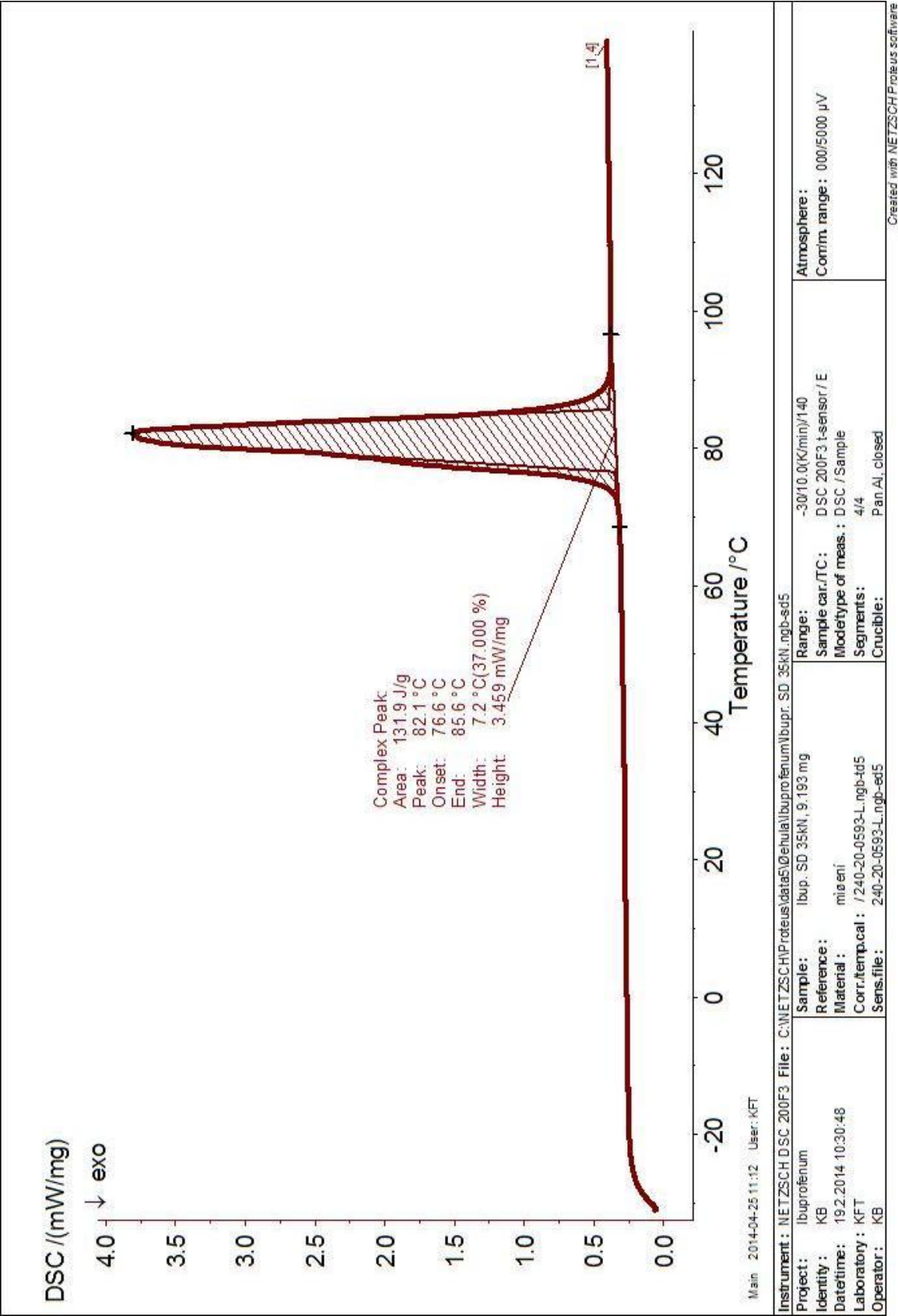
Protokol 6 – DSC záznam ibuprofenu lisovaného silou 25 kN



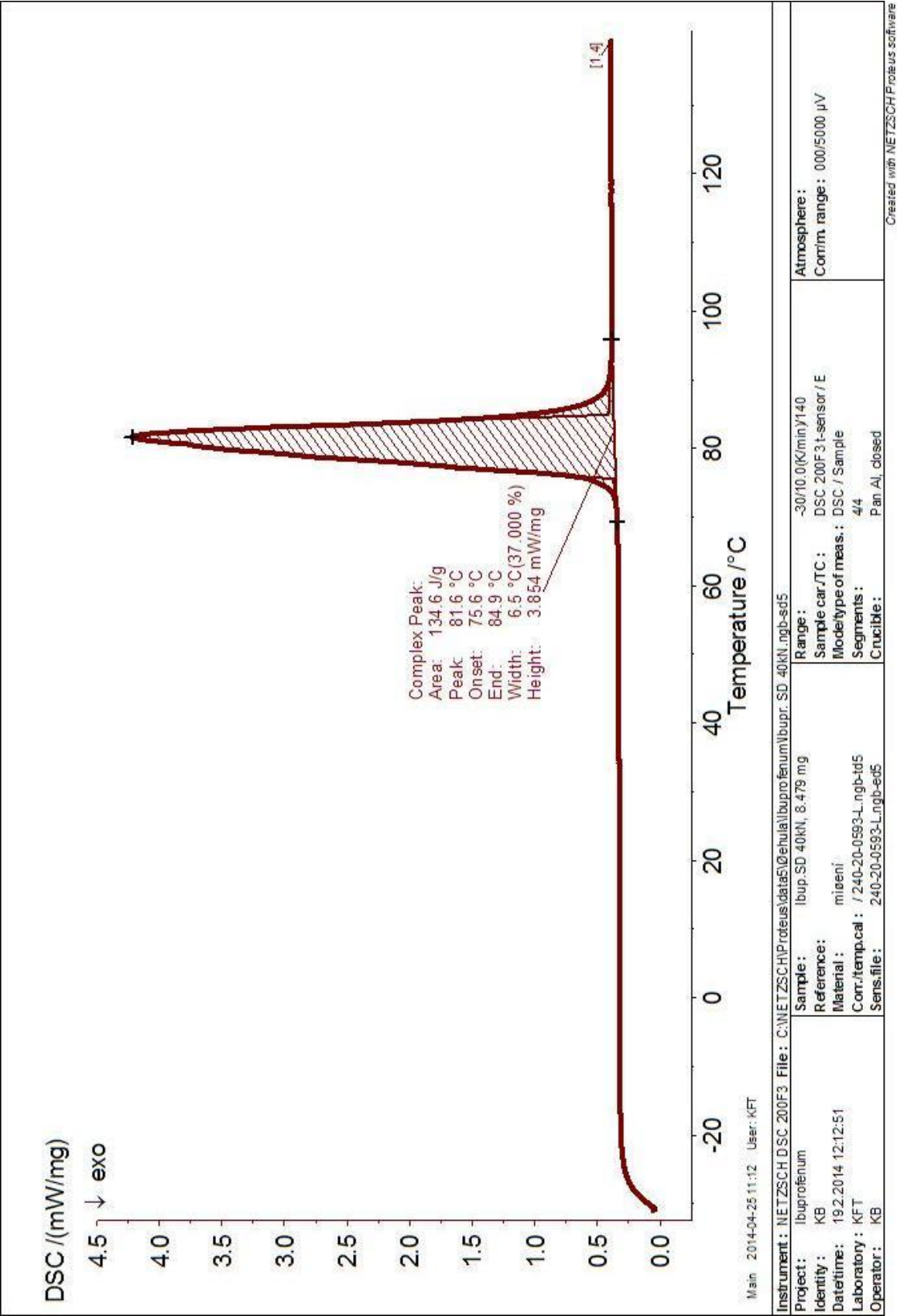
Protokol 7 – DSC záznam ibuprofenu lisovaného silou 30 kN



Protokol 8 – DSC záznam ibuprofenu lisovaného silou 35 kN



Protokol 9 – DSC záznam ibuprofenu lisovaného silou 40 kN



Protokol 10 – Záznam síla-dráha při lisovacím tlaku 5 kN



Protokol

17.02.2014

Zk. parametry:

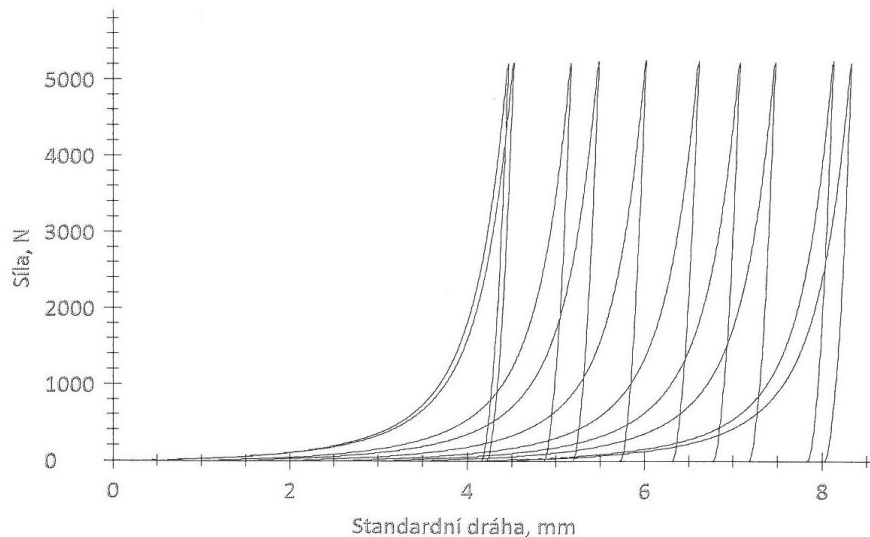
Zákazník : Záznam síla-dráha
Zkoušel(a) : Kolarczyková Barbora

Materiál : Ibuprofen 5kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Přířník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při F _{max} mm	h při odlehčení mm
1	5219,04	9,194	2,042	0,587	11,82	2,63	77,76	77,66	3,28	3,59
2	5200,30	7,700	2,037	0,586	10,32	2,62	74,59	77,65	3,28	3,59
3	5207,35	8,253	2,039	0,587	10,88	2,63	75,86	77,65	3,28	3,59
4	5230,59	7,827	2,035	0,573	10,43	2,61	75,00	78,03	3,27	3,57
5	5242,29	7,961	2,016	0,571	10,55	2,59	75,47	77,93	3,27	3,56
6	5230,93	8,145	2,045	0,583	10,77	2,63	75,60	77,83	3,27	3,57
7	5207,28	7,988	2,066	0,578	10,63	2,64	75,13	78,13	3,27	3,58
8	5220,83	7,779	2,044	0,575	10,40	2,62	74,81	78,05	3,28	3,58
9	5232,23	8,255	1,992	0,581	10,83	2,57	76,24	77,43	3,28	3,58
10	5202,21	7,380	2,031	0,577	9,99	2,61	73,89	77,89	3,28	3,59

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při F _{max} mm	h při odlehčení mm
x	5219,31	8,048	2,035	0,580	10,66	2,61	75,44	77,83	3,28	3,58
s	14,54	0,484	0,020	0,006	0,49	0,02	1,06	0,22	0,00	0,01
v	0,28	6,01	0,97	1,03	4,57	0,82	1,40	0,29	0,11	0,27

Protokol 11 – Záznam síla-dráha při lisovacím tlaku 10 kN



Protokol

17.02.2014

Zk. parametry:

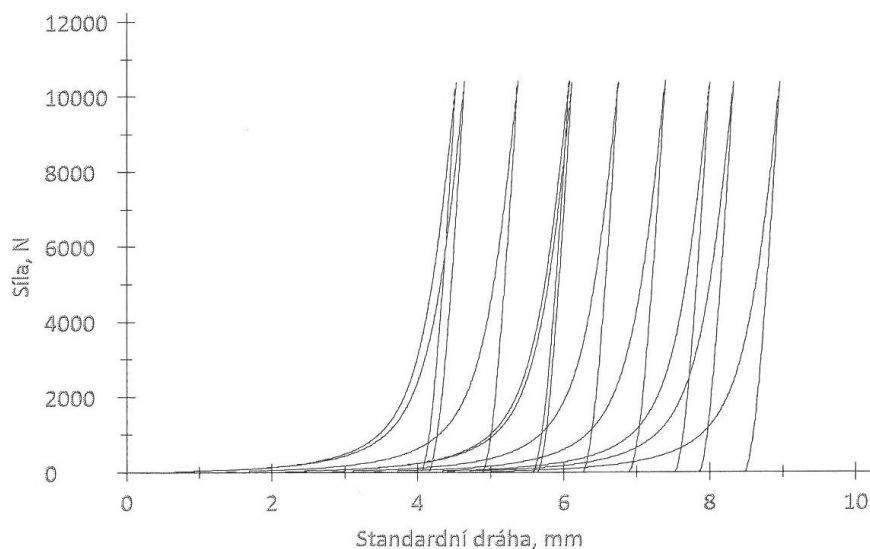
Zákazník : Záznam síla-dráha
Zkoušel(a) : Kolarczyková Barbora

Materiál : Ibuprofen 10kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	10408,26	19,148	3,022	2,010	24,18	5,03	79,19	60,06	2,98	3,48
2	10389,37	15,991	2,951	1,998	20,94	4,95	76,37	59,63	2,97	3,47
3	10414,36	17,769	3,012	2,006	22,79	5,02	77,98	60,02	2,98	3,48
4	10396,69	19,053	2,982	1,965	24,00	4,95	79,39	60,29	2,95	3,44
5	10414,48	16,209	2,995	2,043	21,25	5,04	76,29	59,45	2,97	3,48
6	10389,97	17,120	2,985	1,989	22,09	4,97	77,49	60,01	2,97	3,46
7	10418,97	17,891	3,016	2,003	22,91	5,02	78,09	60,10	2,98	3,48
8	10378,22	18,409	2,992	1,969	23,37	4,96	78,77	60,32	2,98	3,46
9	10386,22	17,562	2,960	1,976	22,50	4,94	78,06	59,97	2,97	3,45
10	10397,54	18,233	3,002	1,983	23,22	4,98	78,53	60,22	2,97	3,46

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	10399,41	17,738	2,992	1,994	22,72	4,99	78,02	60,00	2,97	3,47
s	13,89	1,067	0,023	0,023	1,07	0,04	1,06	0,28	0,01	0,02
v	0,13	6,01	0,78	1,17	4,70	0,76	1,36	0,46	0,29	0,46

Protokol 12- Záznam síla-dráha při lisovacím tlaku 15 kN



Protokol

17.02.2014

Zk. parametry:

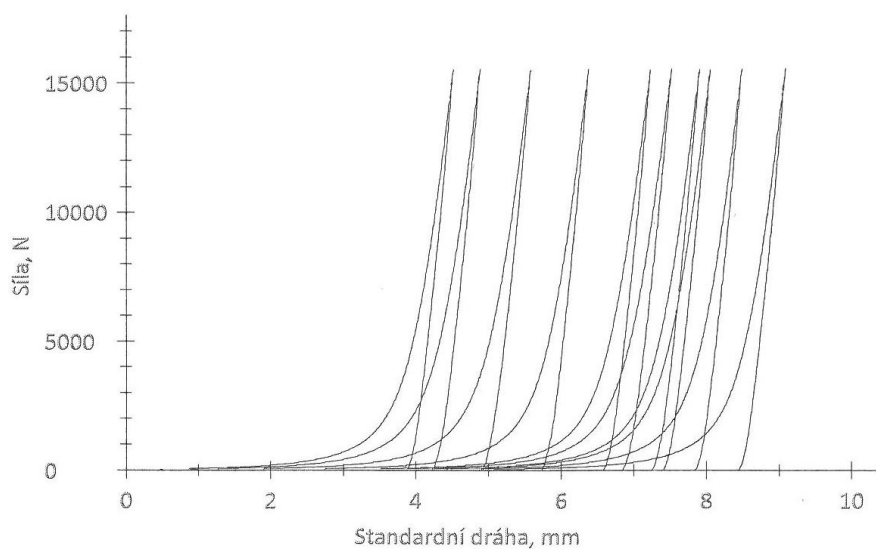
Zákazník : Záznam síla-dráha
Zkoušel(a) : Kolarczyková Barbora

Materiál : Ibuprofen 15kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	15512,97	27,184	3,728	4,155	35,07	7,88	77,52	47,29	2,77	3,43
2	15543,75	26,185	3,745	4,194	34,12	7,94	76,74	47,18	2,76	3,43
3	15479,13	27,436	3,812	4,253	35,50	8,07	77,28	47,27	2,77	3,46
4	15523,85	30,075	3,684	4,149	37,91	7,83	79,34	47,03	2,75	3,41
5	15481,05	32,557	3,784	4,196	40,54	7,98	80,31	47,42	2,77	4,16
6	15527,45	30,966	3,763	4,294	39,02	8,06	79,35	46,70	2,72	3,41
7	15510,13	30,211	3,699	4,167	38,08	7,87	79,34	47,02	2,75	3,42
8	15493,18	27,471	3,670	4,167	35,31	7,84	77,80	46,83	2,75	3,40
9	15540,48	27,082	3,665	4,182	34,93	7,85	77,54	46,71	2,73	3,38
10	15559,88	27,939	3,634	4,167	35,74	7,80	78,17	46,59	2,74	3,40

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	15517,19	28,711	3,718	4,192	36,62	7,91	78,34	47,00	2,75	3,49
s	27,12	2,085	0,057	0,046	2,11	0,09	1,17	0,29	0,02	0,24
v	0,17	7,26	1,54	1,11	5,77	1,20	1,49	0,61	0,67	6,74

Protokol 13 – Záznam síla-dráha při lisovacím tlaku 20 kN



Protokol

17.02.2014

Zk. parametry:

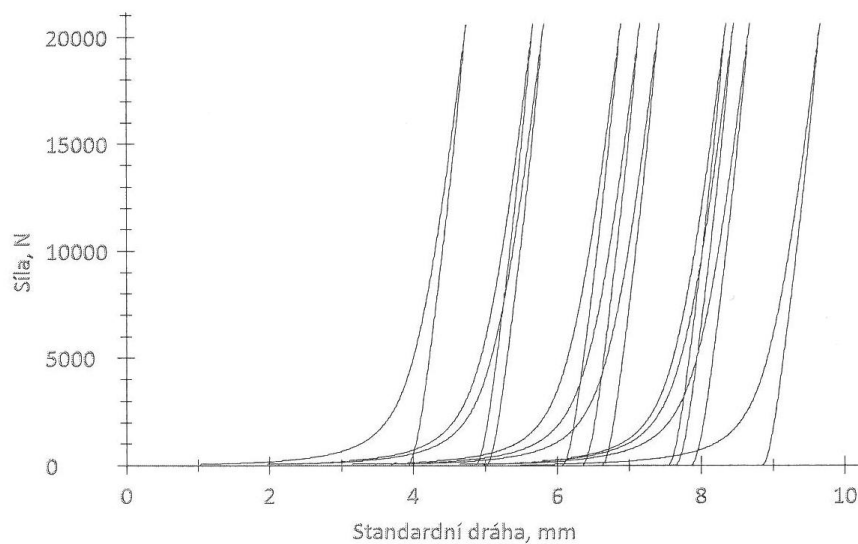
Zákazník : Záznam síla-dráha
Zkoušel(a) : Kolarczyková Barbora

Materiál : Ibuprofen 20kN
Zkušební systém : Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	20542,05	37,430	4,270	7,002	48,70	11,27	76,85	37,88	2,56	3,38
2	20590,53	41,997	4,298	6,992	53,29	11,29	78,81	38,07	2,56	3,38
3	20588,42	38,422	4,215	6,995	49,63	11,21	77,41	37,60	2,56	3,37
4	20601,89	44,167	4,283	7,130	55,58	11,41	79,47	37,53	2,54	3,38
5	20591,70	44,621	4,311	6,960	55,89	11,27	79,83	38,25	2,56	3,37
6	20600,29	36,774	4,282	6,955	48,01	11,24	76,59	38,11	2,57	3,38
7	20597,66	44,975	4,286	6,997	56,26	11,28	79,94	37,98	2,56	4,11
8	20592,60	38,724	4,261	7,017	50,00	11,28	77,45	37,78	2,56	3,37
9	20594,50	36,918	4,311	7,030	48,26	11,34	76,50	38,01	2,57	3,39
10	20564,86	41,842	4,249	7,006	53,10	11,26	78,80	37,76	2,55	3,37

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	20586,45	40,587	4,277	7,008	51,87	11,28	78,17	37,90	2,56	3,45
s	18,69	3,300	0,029	0,048	3,32	0,06	1,35	0,23	0,01	0,23
v	0,09	8,13	0,69	0,69	6,40	0,50	1,73	0,61	0,32	6,68

Protokol 14 – Záznam síla-dráha při lisovacím tlaku 25 kN



Protokol

17.02.2014

Zk. parametry:

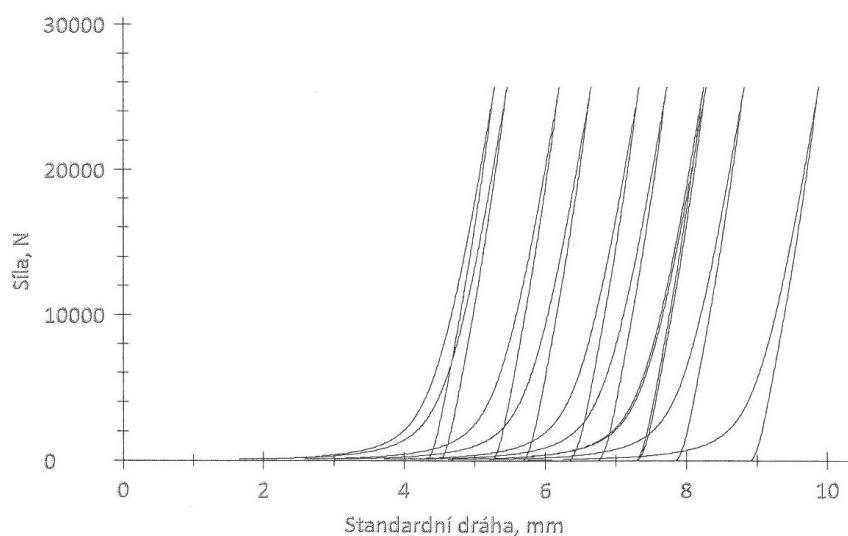
Zákazník : Záznam síla-dráha
Zkoušel(a) : Kolarczyková Barbora

Materiál : Ibuprofen 25kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	25662,52	52,400	4,812	10,617	67,83	15,43	77,25	31,19	2,38	3,48
2	25673,11	48,383	4,796	10,557	63,74	15,35	75,91	31,24	2,37	3,43
3	25626,42	51,312	4,822	10,533	66,67	15,35	76,97	31,40	2,39	3,36
4	25655,82	50,653	4,848	10,612	66,11	15,46	76,62	31,36	2,37	3,82
5	25605,39	52,773	4,879	10,670	68,32	15,55	77,24	31,38	2,35	3,59
6	25597,20	51,501	4,830	10,593	66,92	15,42	76,95	31,32	2,37	3,36
7	25615,45	51,913	4,840	10,507	67,26	15,35	77,18	31,54	2,39	3,37
8	25602,38	45,830	4,846	10,574	61,25	15,42	74,82	31,43	2,38	3,37
9	25621,11	46,366	4,830	10,622	61,82	15,45	75,00	31,26	2,37	3,36
10	25650,91	53,593	4,817	10,637	69,05	15,45	77,62	31,17	2,36	4,00

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	25631,03	50,472	4,832	10,592	65,90	15,42	76,56	31,33	2,37	3,51
s	27,40	2,696	0,023	0,050	2,71	0,06	0,98	0,12	0,01	0,23
v	0,11	5,34	0,48	0,47	4,11	0,40	1,28	0,37	0,52	6,44

Protokol 15 – Záznam síla-dráha při lisovacím tlaku 30 kN



Protokol

17.02.2014

Zk. parametry:

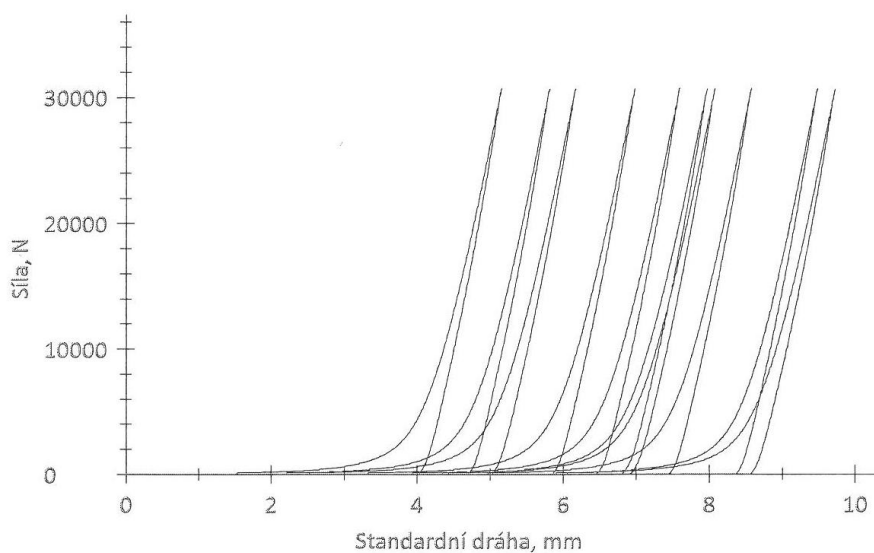
Zákazník : Záznam síla-dráha
Zkoušel(a) : Kolarczyková Barbora

Materiál : Ibuprofen 30kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	30700,77	58,781	5,443	14,934	79,16	20,38	74,26	26,71	2,20	3,91
2	30642,10	61,299	5,345	14,783	81,43	20,13	75,28	26,56	2,21	3,97
3	30635,60	58,716	5,425	15,022	79,16	20,45	74,17	26,53	2,19	3,80
4	30665,84	63,794	5,342	14,970	84,11	20,31	75,85	26,30	2,20	4,29
5	30706,03	65,510	5,425	14,988	85,92	20,41	76,24	26,57	2,20	4,14
6	30648,15	64,958	5,472	15,064	85,49	20,54	75,98	26,65	2,18	4,17
7	30653,50	55,589	5,533	15,112	76,23	20,65	72,92	26,80	2,19	3,37
8	30685,61	57,648	5,395	14,894	77,94	20,29	73,97	26,59	2,20	3,65
9	30650,61	63,944	5,289	14,770	84,00	20,06	76,12	26,37	2,20	4,08
10	30619,29	59,334	5,457	15,182	79,97	20,64	74,19	26,44	2,18	3,97

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	30660,75	60,957	5,413	14,972	81,34	20,38	74,90	26,55	2,19	3,93
s	28,50	3,431	0,072	0,133	3,37	0,20	1,14	0,15	0,01	0,27
v	0,09	5,63	1,33	0,89	4,14	0,96	1,53	0,57	0,45	6,92

Protokol 16 – Záznam síla-dráha při lisovací síle 35 kN



Protokol

17.02.2014

Zk. parametry:

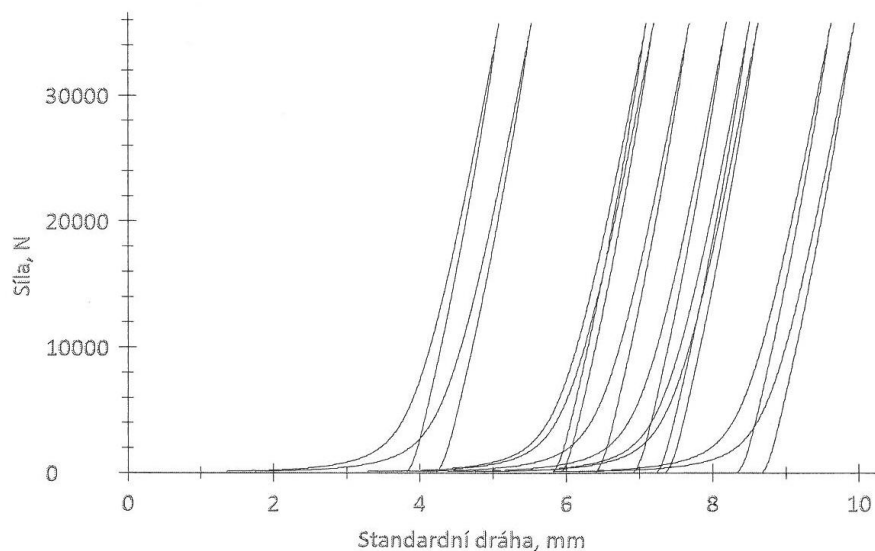
Zákazník : Záznam síla-dráha
Zkoušel(a) : Kolarczyková Barbora

Materiál : Ibuprofen 35kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	35679,62	65,186	5,824	19,750	90,76	25,57	71,82	22,77	2,03	3,37
2	35681,83	63,655	6,005	20,118	89,78	26,12	70,90	22,99	2,02	3,36
3	35699,48	82,967	5,983	20,011	108,96	25,99	76,14	23,02	2,04	4,37
4	35681,18	75,994	5,851	19,912	101,76	25,76	74,68	22,71	2,03	4,24
5	35658,50	75,493	5,953	20,002	101,45	25,95	74,42	22,94	2,02	4,38
6	35727,73	75,913	5,963	19,874	101,75	25,84	74,61	23,08	2,04	4,18
7	35712,73	74,916	5,867	19,786	100,57	25,65	74,49	22,87	2,02	3,91
8	35718,48	63,727	5,858	20,004	89,59	25,86	71,13	22,65	2,01	3,71
9	35689,36	74,497	5,933	19,973	100,40	25,91	74,20	22,90	2,03	4,04
10	35695,02	71,547	5,779	19,843	97,17	25,62	73,63	22,56	2,04	3,60

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	35694,39	72,390	5,902	19,927	98,22	25,83	73,60	22,85	2,03	3,92
s	20,87	6,339	0,075	0,115	6,36	0,18	1,73	0,17	0,01	0,39
v	0,06	8,76	1,28	0,58	6,47	0,68	2,35	0,74	0,49	9,93

Protokol 17 – Záznam síla-dráha při lisovacím tlaku 40 kN



Protokol

17.02.2014

Zk. parametry:

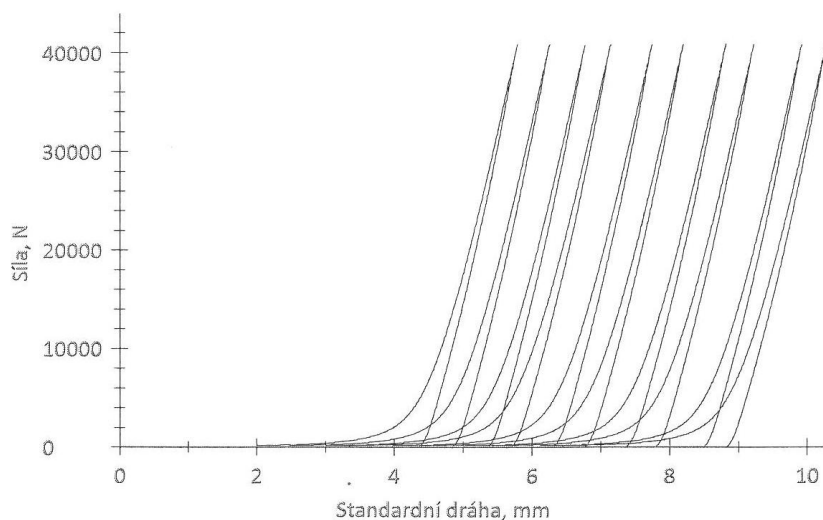
Zákazník : Záznam síla-dráha
Zkoušel(a) : Kolarczyková Barbora

Materiál : Ibuprofen 40kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	40743,60	86,091	6,386	25,567	118,04	31,95	72,93	19,99	1,86	4,26
2	40728,68	85,672	6,331	25,276	117,28	31,61	73,05	20,03	1,88	4,22
3	40673,04	85,851	6,341	25,277	117,47	31,62	73,08	20,06	1,89	4,29
4	40731,32	82,717	6,522	25,817	115,06	32,34	71,89	20,17	1,84	4,29
5	40741,72	85,116	6,418	25,636	117,17	32,05	72,64	20,02	1,86	4,31
6	40692,79	84,170	6,391	25,500	116,06	31,89	72,52	20,04	1,88	4,35
7	40752,39	86,509	6,416	25,753	118,68	32,17	72,89	19,94	1,86	4,40
8	40720,98	84,811	6,360	25,422	116,59	31,78	72,74	20,01	1,87	4,31
9	40707,28	88,741	6,351	25,451	120,54	31,80	73,62	19,97	1,87	4,54
10	40773,92	85,509	6,492	25,922	117,92	32,41	72,51	20,03	1,85	4,36

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	40726,57	85,519	6,401	25,562	117,48	31,96	72,79	20,03	1,87	4,33
s	29,56	1,569	0,064	0,220	1,50	0,28	0,45	0,06	0,01	0,09
v	0,07	1,83	0,99	0,86	1,27	0,88	0,62	0,30	0,79	2,07

6. Diskuse

6.1 DSC hodnocení ibuprofenu

Léčivé látky jsou během lisovacího procesu vystaveny vysokému lisovacímu tlaku a zároveň vysoké teplotě, která dosahuje až 70 °C. Působením těchto faktorů může dojít ke změně krystalové konfigurace nebo k rozkladu léčivé látky. Z daného důvodu bylo provedeno hodnocení ibuprofenu pomocí metody DSC.

DSC metodou byl hodnocen samotný ibuprofen a tablety lisované při lisovací síle 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 kN. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 1 a grafu 1,2.

Na získaných termogramech samotné léčivé látky byl zjištěn hlavní pík s maximem teploty tání 80,3 °C. Plocha píku byla 130,2 J/g.

U lisovaných tablet se maximální teplota tání pohybovala v rozmezí od 80,4 °C do 82,1 °C. Na termogramech byl zjištěn pouze jeden pík, z toho vyplývá, že se jedná pouze o jednu látku.

Oproti samotné léčivé látce byly maximální teploty tání u lisovaných tablet mírně zvýšené.

Z daných výsledků vyplývá, že během lisovacího procesu nedošlo ke změně krystalové modifikace ibuprofenu a zároveň nebyl zaznamenán rozklad léčivé látky.

6.2 Hodnocení ibuprofenu pomocí rovnice lisování

Rovnice lisování charakterizuje lisovací proces parametry těchto tří fází:

fáze předlisování, fáze elastické deformace a fáze plastické deformace.

Jednotlivé fáze se hodnotí těmito parametry: parametr a , což je redukce objemu tabletoviny, parametr $1/t$ vyjadřující rychlost redukce tabletoviny, parametr p_H , což je poločas lisovacího tlaku dané redukce, parametr E , tj. energie spotřebovaná k daným redukcím objemu, parametr R , což je procentuální poměr energie příslušného děje.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 a grafech 3, 4.

Základním parametrem je parametr a_1 a a_2 .

Byla zjištěna hodnota parametru $a_1=0,341$, $a_2=0,253$, $a_3=0,405$.

Oproti parametru a_1 má parametr a_2 podstatně nižší hodnotu. Nezahrnuje redukci intrapartikulárních pórů. Naproti tomu vyšší hodnotu má parametr a_3 , který v sobě zahrnuje především fragmentaci krystalů léčivé látky.

Z výsledků rovněž vyplývá, že ve směru od prvního k třetímu ději se rychlostní parametr $1/t$ podstatně snižuje. Naopak ostatní parametry p_H , E a R se podstatně zvyšují.

6.3 Hodnocení ibuprofenu testem stresové relaxace

Testem stresové relaxace se zjišťují interakce mezi třemi skupinami částic. Interakce mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi. Mezi elasticky a plasticky deformovanými částicemi. A mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem.

Parametr A vyjadřuje elastickou energii, která se během stanovení uvolní, naopak parametr PT značí plastickou odezvu, kterou vyvolají elasticky deformované částice.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 3-5 a grafech 5-7.

Z hodnocení vlivu lisovací síly vyplývá, že s rostoucí lisovací silou se parametr A zvyšuje. S rostoucí lisovací silou se rovněž zvyšuje parametr PT_1 , PT_2 a PT_3 .

K určité anomálii došlo u parametru A_3 a PT_3 , kdy oproti předpokladu byly zjištěny nižší hodnoty.

6.4 Hodnocení ibuprofenu ze záznamu SÍLA-DRÁHA

Záznam síla-dráha hodnotí fázi komprese i relaxace tablety.

Parametr E_{SD1} vyjadřuje energii předlisování, parametr E_{lis} vyjadřuje energii, která se spotřebuje během komprese. Parametr E_{SD2} je energie, která zůstává v tabletě po skončení lisovacího procesu. Parametr E_{SD3} vyjadřuje energii, která se z tablety uvolní ve fázi relaxace a parametr PI vyjadřuje plasticitu lisovaného materiálu.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 6 a grafech 8 a 9.

Vzájemný vztah parametrů E_{SD2} a E_{SD3} je znázorněn na grafu 10.

Závislost parametru E_{SD2} na lisovací síle je možno vyjádřit rovnicí:

$$E_{SD2} = 0,121 LS + 1,727 \quad (1)$$

při korelačním koeficientu $r = 0,9942$.

Závislost parametru E_{SD3} na lisovací síle je možno vyjádřit rovnicí:

$$E_{SD3} = 0,078 LS + 0,014 LS^2 - 0,187 \quad (2)$$

při korelačním koeficientu $R^2 = 0,9999$.

Z daného vyplývá, že závislost parametru E_{SD2} na lisovací síle se blíží k lineárnímu vztahu, kdežto závislost parametru E_{SD3} na lisovací síle se blíží ke vztahu nelineárnímu. V obou případech s růstem tlaku, dochází ke vzrůstu obou energií.

S rostoucí lisovací silou se snižuje parametr PI , závislost můžeme vyjádřit vztahem:

$$PI = -3,721 LS + 0,048 LS^2 + 93,653 \quad (3)$$

při korelačním koeficientu $r = 0,9957$.

Plasticita léčivé látky je velmi nízká. Při lisovací síle 15kN je plasticita pouze 47%.

7. Závěr

7.1 Hodnocení ibuprofenu metodou DSC

Během lisovacího procesu nedochází ke změně krystalové modifikace a zároveň ani k rozkladu léčivé látky.

7.2 Hodnocení ibuprofenu pomocí rovnice lisování

Oproti parametru a_1 má parametr a_2 podstatně nižší hodnotu. Nezahrnuje redukci intrapartikulárních pórů. Naproti tomu vyšší hodnotu má parametr a_3 , který v sobě zahrnuje především fragmentaci krystalů léčivé látky.

7.3 Hodnocení ibuprofenu testem stresové relaxace

S rostoucí lisovací silou dochází ke zvýšení parametru A i PT s anomálií u třetího děj, při lisovací síle 15 kN, kdy získané hodnoty byly nižší, než se dalo předpokládat.

7.4 Hodnocení ibuprofenu ze záznamu SÍLA-DRÁHA

S růstem lisovacího tlaku se lineárně zvyšuje parametr E_{SD2} a nelineárně parametr E_{SD3} a snižuje se parametr Pl. Plasticita léčivé látky je velmi nízká, při lisovací síle 15 kN je plasticita pouze 47%.

Během lisovacího procesu nedochází k rozkladu, ani ke změně krystalické formy ibuprofenu. Zároveň byla zjištěna nízká plasticita ibuprofenu, která při lisovací síle 15 kN činila pouze 47%.

8. Použitá literatura

- [1] Lincová, D., Farghali, H., *Základní a aplikovaná farmakologie*, druhé doplněné a přepracované vydání, Galén 2007, str. 304, ISBN: 978-80-7262-373-0
- [2] Rainsford, K., D., *Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay*, The International Journal of Clinical Practice, 2013,(Suppl. 178), 9-20
- [3] *Český lékopis 2009*, 2. díl, Grada Publishing a.s., Praha 2009, str. 2657
- [4] *SPC IBALGIN 400MG*
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0202362&tab=texts>
(staženo 10. 4. 2014)
- [5] Hampl, F., Paleček, J., *Farmakochemie*, 1. Vydání, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, rok vydání 2002, str. 86, ISBN: 80-7080-495-5
- [6] Cleij, M.; Archelas, A.; Furstoss, R. J., *Microbiological transformations 43. Epoxide hydrolases as tools for the synthesis of enantiopure-methylstyrene oxides: a new and efficient synthesis of (S)-ibuprofen*. Org. Chem. 1999, 64, 5029-5035.
- [7] Faigl, F.; Schlosser, M., *A one-pot synthesis of ibuprofene involving three consecutive steps of superbase metalation*, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 3369-3370
- [8] *Český lékopis 2009*, 2. díl, Grada Publishing a.s., Praha 2009, str. 2659
- [9] Farmer, S., Anderson, P., Burns, P., Velagaleti, R. *Forced Degradation of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets and Determination of Specificity, Selectivity, and the Stability-Indicating Nature of the USP Ibuprofen Assay Method*, Pharmaceutical technology, květen 2002 -
<http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard//pharmtech/192002/18597/article.pdf> (staženo 12. 4. 2014)
- [10] Caviglioli, G., Valeria, P., Brunella, P., *Identification of degradation products of ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments*, J Pharm Biomed Anal. 2002 Oct 15;30(3):499-509
- [11] *Český lékopis 2009*, 2. díl, Grada Publishing a.s., Praha 2009, str. 2658-2659
- [12] *Souhrnné hodnocení vývoje distribuce léčivých přípravků podle ATC skupin. Hodnocení podle ATC skupiny v počtech dodávaných balení.*

- <http://www.sukl.cz/4-souhrnne-hodnoceni-vyvoje-distribuce-lecivych-pripravku-10?highlightWords=ibuprofen> (staženo 10. 4. 2014)
- [13] AISLP, verze 2013.2
 - [14] Goodman, L., & Gilman, A. *The pharmacological basis of therapeutics*, 12. vydání, The McGraw-Hill Companies, str. 973-987, ISBN: 978-0-07-162442-8
 - [15] <http://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=4983> (staženo 20. 4. 2014)
 - [16] Brown, M. E.: *Handbook of thermal analysis and calorimetry*, Vol. I., Amsterdam, Elsevier science, B. V., 1998, 691
 - [17] Hohne, G., Hemminger, W., Flammesheim, H. J., *Differential scanning calorimetry*, Heidelberg, Springer-Verlag, 1996, 222
 - [18] Seilerová, L., Brusová, H., Kratochvíl, B., Krejčík, L., *Chem. Listy*, 106, 2012, 890-895
 - [19] Termická analýza farmak – webový seminář Mettler Toledo
http://cs.mt.com/cz/cs/home/events/webinar/ondemand/Pharmaceuticals_TA.html
 - [20] HARTL, J., PALÁT, K., *Farmaceutická chemie II.*, Univerzita Karlova v Praze, Karolinum Praha 1994, str. 118
 - [21] Seton, L., Roberts, M., Ur-Rehman, F., *Compaction of recrystallised ibuprofen*, *Chemical Engineering Journal* 164 (2010) 449–452
 - [22] Tita, B., Fulas, A., Bandur, G., Rusu, G., Tita, D., *Thermal stability of ibuprofen. Kinetic study under non-isothermal conditions*, *Rev. Roum. Chim.*, 2010, 55(9), 553-558
 - [23] Lee, T., Chung Shin Kuo, Ying Hsiu Chen, *Solubility, Polymorphism, Crystallinity, and Crystal Habit of Acetaminophen and Ibuprofen by Initial Solvent Screening*, *Pharmaceutical Technology*, Oct 2, 2006
 - [24] Lerdkanchanaporn S., *A thermal analysis study of ibuprofen and starch mixtures using simultaneous TG DTA*, *Thermochimica Acta* 340±341 (1999) 131±138
 - [25] Garekani, H., A., Sadeghi, F., Badiie, A., Mostafa, S., A., Rajabi, A., E., *Crystal Habit Modifications of Ibuprofen and Their Physicomechanical Characteristics*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 27(8), 803–809 (2001)
 - [26] Řehula, M., Ondřejček, P., Svačinová, P., *Pracovní postupy pro hodnocení tuhých lékových forem*, 1. Vydání, UK Praha FAF Hradec Králové 2014, str. 2-12